

国际信息工程先进技术译丛



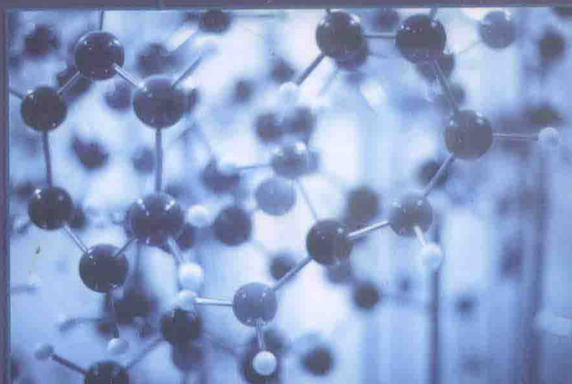
CRC Press
Taylor & Francis Group

生物医学传感技术

Biological and Medical Sensor Technologies

[加拿大] Krzysztof Iniewski 等著
陈星 刘清君 王平 译







机械工业出版社
CHINA MACHINE PRESS

国际信息工程先进技术译丛

生物医学传感技术

Biological and Medical Sensor Technologies

[加拿大] Krzysztof Iniewski 等著
陈 星 刘清君 王 平 译

机 械 工 业 出 版 社

北京市版权局著作权合同登记图字：01-2013-6381 号

图书在版编目（CIP）数据

生物医学传感技术/（加）印纽斯基（Iniewski，K.）等著；陈星，刘清君，王平译. —北京：机械工业出版社，20[illegible].9

（国际信息工程先进技术译丛）

书名原文：Biological and medical sensor technologies

ISBN 978-7-111-[illegible]

Ⅰ. ①生… Ⅱ. ①印…②陈…③刘…④王… Ⅲ. ①生物传感器 Ⅳ. ①TP212.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2014）第 186760 号

机械工业出版社（北京市百万庄大街 22 号 邮政编码 100037）
策划编辑：付承桂 责任编辑：付承桂 任 鑫
版式设计：霍永明 责任校对：刘怡丹
封面设计：马精明 责任印制：李 洋
三河市宏达印刷有限公司印刷
2014 年 11 月第 1 版第 1 次印刷
169mm × 239mm · 22.25 印张 · 451 千字
0001—2500 册
标准书号：ISBN 978-7-111-47664-1
定价：88.00 元

凡购本书，如有缺页、倒页、脱页，由本社发行部调换

电话服务	网络服务
社服务中心：(010)88361066	教材网：http://www.cmpedu.com
销售一部：(010)68326294	机工官网：http://www.cmpbook.com
销售二部：(010)88379649	机工官博：http://weibo.com/cmp1952
读者购书热线：(010)88379203	封面无防伪标均为盗版

传感技术是目前国际上在科学研究和产品应用开发方面发展快速的领域，它与电子技术、光学技术、机械、化学以及生物学的发展密切相关。传感技术在生物和医学的检测和诊断方面有着越来越广泛的需求，特别是便携、轻便的传感器在许多应用领域的应用快速增长，生物医学领域的传感技术已由理想变成了现实。

本书汇集了众多在该领域从事研究和开发应用的国际学者和专家，由来自美国、德国、意大利、加拿大以及日本等多所大学的专家教授共同编写，论述了生物医学领域中传感技术的工作原理、基本结构及其应用实例。全书分为两部分：第一部分论述了传感技术在生物学领域的最新发展和应用，第二部分论述了传感技术在医学领域的最新发展和应用。

本书适用于从事生物医学传感与检测领域及工程与生物医学交叉领域的研究人员和高等院校相关专业的师生阅读和使用。

译者序

生物医学传感技术是材料、电子、光学等工程技术与生物医学结合的产物，具有旺盛的生命力。医疗保健高层次的追求、早期诊断、快速诊断、床边监护、在体监测等对传感技术的需求，生命科学深层次的研究，分子识别、基因探针、神经递质与神经调质的监控等对高新传感技术的依赖，为生物医学传感技术的发展提供了客观条件。微电子技术与光电子技术、细胞分子生物学、生化技术等新学科、新技术的发展为生物医学传感技术的进步奠定了技术基础。在这些背景条件下，生物医学传感技术得到了快速的发展并取得了明显的进步。

生物医学传感器是一类特殊的传感器件，它能把各种被检测的生物医学中的非电量信号转换为易观测的电量（或光学量）信号，扩大人的感官功能，是构成各种生物医学仪器和设备的核心部件。生物医学传感技术是对生物体包含的生命现象、状态、性质、变量和成分等信息进行检测和量化的技术，是获取人体生理和病理信息的关键技术。生物医学信号的特点是信号微弱、随机性强、噪声和干扰背景强、动态变化和个体差异大，这也相应地要求传感器和检测方法的灵敏度高、噪声小、抗干扰能力强、分辨率高、动态特性好。因此，生物医学传感技术往往比其他的检测技术更复杂，要求更严格。

本书集中介绍了众多目前国际上的新型生物医学传感技术的研究进展，如生物界中多种动物独特的传感和通信能力及其生物机理，理想生物传感器特性和完全集成的生物传感器、无标记生物传感器，展示了集成光学生物传感器的应用前景。其次，本书还介绍了微型器件中的细胞培养和监测方法、使用微流控芯片技术的细胞处理方法和有机电子学用于细胞的分析方法。此外，本书还概述了呼吸检测的传感器，以该种传感器进行临床呼吸分析诊断的应用。最后，针对数字医学成像传感技术以及通信技术在医学成像中的最新应用，阐述了传感技术在生物医学成像方面的最新发展。

本书由浙江大学生物医学工程与仪器科学学院生物传感器国家专业实验室从事生物医学传感与检测技术的多位教师和研究生共同翻译完成。他们结合各自的科研工作，除对英文原文进行了忠实原著的翻译外，还对原著中部分专业叙述进行了相应的解读和说明，使其便于国内的广大读者阅读和理解。本书可广泛应用于从事该领域及传感器与生物医学交叉领域的研究人员和学生阅读使用。

由于时间仓促，加之译者水平有限，书中难免存在错漏之处，恳请广大读者批评指正。译者的电子邮箱为：cnpwang@ zju. edu. cn

陈星 刘清君 王平
浙江大学生物医学工程与仪器科学学院
生物传感器国家专业实验室

原书前言

传感器技术融合了电子学、光子学、机械学、化学以及生物学的进展，无论是在科学研究还是在产品设计方面都是一个发展迅速的主题。传感器在生物监测及医疗应用上的使用已经变得非常广泛。对于便携和超轻传感器的需求也是无可回避的，它可以满足很多实际应用中的需求，而其中的一些需求我们也仅仅才开始梦想。

这本书分为两个部分。第一部分是关于生物传感器的。来自于 ABB 企业研究所的 Abhisek Ukil 博士用生物发达的传感与通信为题作为本书的开篇第一章。接着的一章是来自美国军方的 Dwight Woolard 博士和来自北卡罗来纳州立大学的 Alexei Bykhovski 博士，他们讲述了 DNA 衍生结构用于长波的生物传感。来自华盛顿大学的研究者们接着讲述了无标记的硅光子，同时安卡拉大学的学者们讨论了石英晶体微天平生物传感器。来自慕尼黑工业大学的 Scarpa Giuseppe 博士展示了片上实验室（Lab-On-Chip）在细胞传感应用中的深入研究，同时普林斯顿大学的 Yue Cui 博士阐述了酶生物传感器。第一部分的结尾由来自加利福尼亚大学戴维斯分校的学者们讨论了呼吸传感器的未来发展方向，以及由来自意大利墨西拿大学的 Giovanni Neri 博士讲述了固相气体传感器的临床诊断。

第二部分是关于医疗传感器的。由来自美国东北大学的研究学者们以生物传感及人类行为测量为主题作为这一部分的开篇第一章。同时，来自比利时根特大学的 Pietro Salvo 博士介绍了出汗率穿戴式传感器。剩下的章节介绍了医学影像的各个方面。来自德州仪器（Texas Instruments）的 Mark Nadeski 博士和 Gene Frantz 博士提供了未来医学影像的介绍，西门子公司的 Bjorn Heismann 博士描述了医学影像中半导体检测器的空间和频率分辨率，来自 RMD 的 Jim Christian 博士写了 CMOS 固态光电倍增管（SSPM）检测器。之后是来自日本宇航探索局（JAXA）的 Tadyuki Takahashi 博士对于碲化镉探测器以及其在伽马射线成像应用进行了深入研究。结尾的章节基于斯坦福大学的研究者们正在进行的研究讨论了正电子发射断层摄影术(PET)。

由于本书涵盖有如此广泛的主题，我希望读者能够找到一些兴趣点来阅读。我同时还希望读者们会探索那些在科学研究和日常生活中都令人兴奋和有用的传感器技术。如果没有富有创造力的人们在宽松的气氛下一起交换思想和想法，是不可能有这样一本书的。我想通过这次机会邀请你们参加每年在加拿大不列颠哥

伦比亚省举行的CMOS新兴技术研讨会，在那里很多这本书中提到的主题都被广泛讨论（前几次会议的演讲稿以及以后会议的通知见http：//www. cmoset. com）。如果你对这本书有任何的建议与意见，请给我的邮箱kris. iniewski@ gmail. com来信。

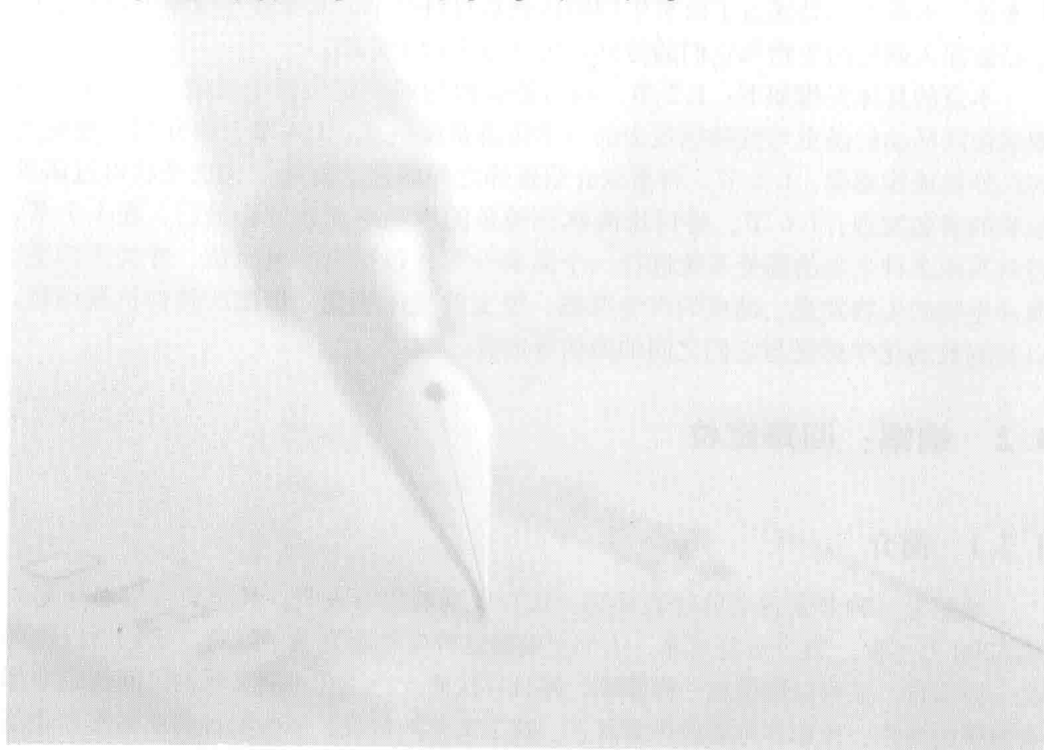
Krzysztof Iniewski

加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华市

目　　录

第一部分

传感器的生物学应用



第1章　生物发达的传感与通信

Abhisek　Ukil　著
刘清君　译

1.1　引言

动物世界丰富而多彩。整个动物世界，从最小的昆虫到最大的动物，都依靠着各种不同的感知系统与自然界和生物体进行着信息通信。在自然界，存在着大量不同类型的生物学传感器，如声波传感器（声呐）、红外热传感器、气体传感器、图像传感器、振动传感器和化学传感器等。除了拥有先进的感受系统，生物体还拥有信息交换的特殊能力，这使它们能够更好地利用这些感受信息，并向生物传达这些重要信息。这些传感系统因为同时拥有信号处理、交换和传感器融合作用的能力，所以往往比目前的人工传感系统表现得更为强大。本章主要对能够进行信号处理的不同生物传感系统以及它们可能的工程应用作了探索性的研究。但是，从一定意义上来说，本章并不是涵盖了所有生物的传感器百科全书，只是在相应章节中对某些已经被深入研究的生物和它们的传感系统机制进行了介绍。

本章的具体安排如下：1.2节，将讨论蝙蝠的回声定位感受系统；1.3节，将阐述夜间活动的昆虫对抗蝙蝠攻击的声学防御系统机理；1.4节，将介绍一些蛇类的红外热成像感受；1.5节，将重点介绍蜜蜂之间的摇摆舞通信，这是获得过诺贝尔奖的著名发现；1.6节，将讨论海豚和鲸鱼的声呐感受系统；最后，在1.7节，将对其他多种生物的感受系统进行一个简要介绍，包括鱼的电定位、虾的光感受、海洋生物的生物发光、昆虫的声学拟态、甲虫的气体感受、蟑螂的弹性机械结构，以及蚂蚁的化学感受与它们之间的通信等内容。

1.2　蝙蝠：回声定位

1.2.1　简介

蝙蝠是一种非常古老的哺乳动物，现在发现的化石表明，其历史可以追溯到大约5200万年前。数个世纪以来，人们对蝙蝠这种生物都充满了好奇。它们可以像鸟类一样飞行，又可以像兽类一样撕咬，并且昼伏而夜行。在不同文化的民间传说中都有蝙蝠的身影，比如有希腊的伊索寓言、拉丁文化的传说、一些尼日利亚部落和北美

印第安人文化、中国文化，佛教文化和玛雅文明等。在现代，我们也经常能看到蝙蝠作为某些正面的象征，如蝙蝠侠，以及负面的，如吸血鬼等不同善恶象征。

蝙蝠是唯一一种能够飞行和拥有双向动脉系统的哺乳动物[1]。所有蝙蝠的前肢都进化成了翅膀，这是蝙蝠何以被科学分类称为翼手目（Chiroptera）的原因。cheir 就是手，pteron 就是翼。全球存在约 1100 多种蝙蝠，其中大约 70% 以昆虫为食，其他大多数则以食草为生，只有极少一部分是食肉的[2]。从大小来说，最小的蝙蝠是猪鼻蝙蝠（Kitti's hog-nosed bat），体长为 29 ~ 33mm，体重仅 2g 左右[4]；最大的蝙蝠则是巨型的金色冠飞狐（giant golden-crowned flying fox），翼展可达 1.5m，体重可达 1.2kg。对蝙蝠的分类有多种不同的方法，最被认可的是将蝙蝠分为狐蝠（megabats）和微型蝙蝠（microbats）两类[3]，它们的主要特征如下：

狐蝠：

- 通常形体较大（但不绝对）；
- 一般食草；
- 有视觉皮层和良好的视觉；
- 较差的听觉系统；
- 无回声定位[4]。

微型蝙蝠：

- 通常形体较小；
- 以昆虫为食或肉食；
- 几乎没有视觉；
- 有发达的听觉系统：利用回声定位活动和捕食[4,5]；
- 特殊的耳与耳蜗构造[6]。

根据前面的分类，我们知道微型蝙蝠有一种有趣的所谓“回声定位”机制[7,8]，能使它们能够在黑暗中飞行并捕食。同时，糟糕的视觉使它们只能依靠声觉感受进行飞行导航。

1793 年，Lazzaro Spallanzani 对蝙蝠的导航和定位系统进行了首次研究。他注意到在被蒙上眼睛或者完全黑暗的环境中蝙蝠仍然能够正常飞行。随后，在 1799 年 Spallanzani 又进行了一系列的研究，发现当蝙蝠的耳朵部分被蒙上，甚至损坏时，它们就会撞上障碍物且无法捕获食物，最终得到了蝙蝠是依靠听觉系统来识别方位的结论。

1.2.2　回声定位

蝙蝠的回声定位系统能够发出特定的超声波并产生相应的回声。通过对比发出的声波脉冲和返回的声波，蝙蝠的大脑皮层和听觉神经系统能够产生一幅周围环境的详细画面。这套机制能够使蝙蝠在黑暗环境中进行探测、定位甚至确定猎物种类[8,9]。蝙蝠以脉冲的形式发出回声定位波。不同种类的蝙蝠有不同脉冲的具体特

征，并且其与具体的捕食策略和信号处理过程有关[1]，如图 1-1 所示。蝙蝠通过回声脉冲的时域、频域特征以及持续时间和强度来确定运动中的猎物。

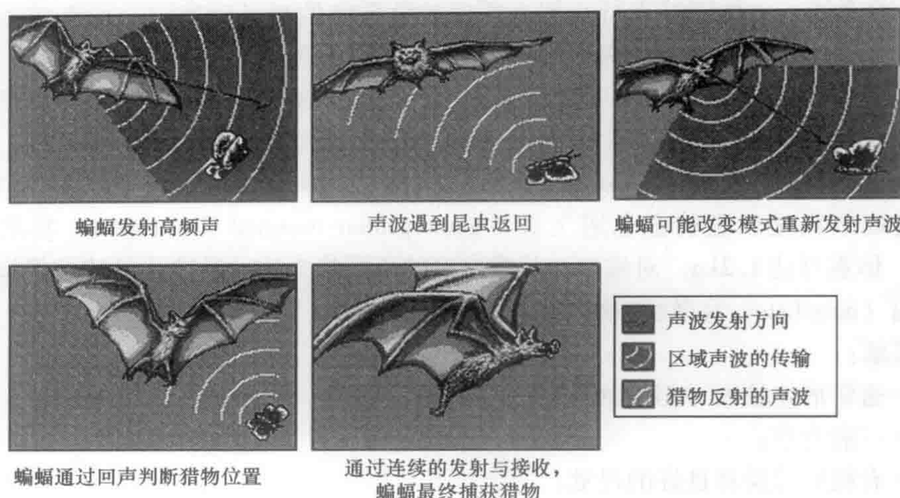


图 1-1　蝙蝠捕食过程中利用超声波定位的原理

蝙蝠一般使用频率调制（Frequency Modulate，FM）或者固定频率（Constant Frequency，CF）信号寻找方向和搜索。许多种蝙蝠使用向下发射的倍频形式扫描的 FM 脉冲，其他的则使用 CF 和 FM 信号相结合的脉冲。CF 信号的主要频率成分在 27kHz 左右，时长范围在 20～200ms。FM 信号的频率范围为 24Hz～12kHz，主要的二次谐波成分在 40Hz～22kHz[10]。多种因素（如解剖结构特性[11]，栖息地[12]，搜索行为[13]等）在进化过程中决定了蝙蝠到底使用 CF 和 FM 哪种具体的回声定位模式。

CF 和 FM 信号有不同的应用。比如，窄带的 CF 信号被用来进行信号定位，并确定目标的速度和方向[10]。相应的，具有较宽带宽的 FM 信号脉冲，则可以用来建立多维的声波图以识别目标[10]。

因为在复杂环境中生活的蝙蝠如果只使用 FM 单一信号模式很难捕到猎物，所以一般会使用 FM 和 CF 混合的信号模式进行捕食。基本的三种混合信号模式是：FM/CF 短波、CF 短波/FM，以及 CF 长波/FM。当然，在多数情况下，一种蝙蝠只会使用一种混合信号模式。图 1-2 显示了使用 FM 模式和 CF/FM 混合信号模式蝙蝠的不同点。

CF/FM 蝙蝠和 FM 蝙蝠的主要特征如下：

CF/FM 蝙蝠：

- 使用 CF 长波部分和窄带 FM 短波部分；
- 一般密集地居住在一起，如山洞等地方；
- 有多普勒频移补偿（Doppler Shift Compensation，DSC），能够补偿自身的翅

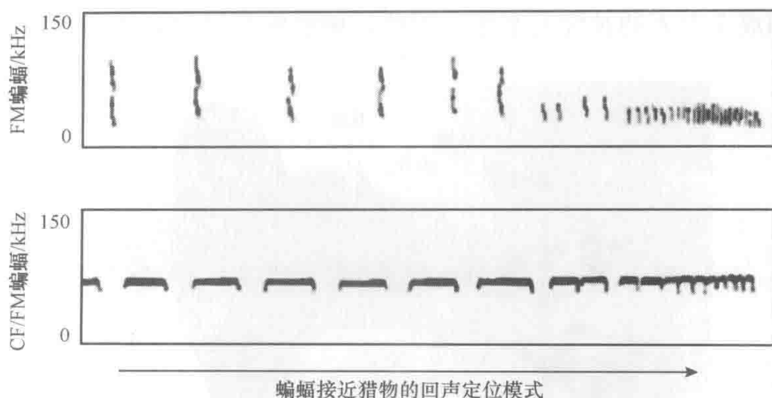


图 1-2　不同的回声定位方法：FM 和 CF/FM 蝙蝠

膀平缓，并因为补偿昆虫的翅膀平缓而提高识别分辨率[8]；

- 没有发达的延时处理；
- 有较高的灵敏度、频率选择性和适当的动作控制[13]。

FM 蝙蝠：

- 使用较短时长的宽带宽信号；
- 一般生活在开阔的森林中；
- 没有 DSC；
- 能够进行少于 60μs 的差分延时[8]；
- 有比较好的目标定位系统。

本章参考文献［11］描述了不同种蝙蝠回声定位能力的进化过程。例如，短耳犬蝠（Cynopterus brachyotis）没有回声定位系统，北非果蝠（Rousettus aegyptiacus）则有简单、宽带宽的舌头点击，赤蓬毛蝠（Lasiurus borealis）使用一套窄带宽为基础主导的脉冲，鼠尾蝠（Rhinopoma hardwickii）和黑髯墓蝠（Taphozous melanopogon）使用窄带多次谐波脉冲，印度假吸血蝠（Megaderma lyra）和短尾蝠（Mystacina tuberculata）则使用宽带多次谐波的短波部分，相应的宽带多次谐波长波部分则被吸足蝠利用[11]。

1.2.3　回声定位的神经生物学和生理学

图 1-3 为人类和蝙蝠的耳部解剖比较图。一般来说，蝙蝠有比较大的耳郭，有利于回声定位[6]。同时，它们拥有像鼓膜张肌和镫骨肌这样的特殊肌肉，用于对传入内耳耳蜗的放大信号进行控制[6]。蝙蝠外耳产生的信号依据输入回声频谱的变化而变化，通过这种方式蝙蝠能够判断目标的高度。耳蜗是内耳中的听觉部分，其中充满着像水一样的液体。这些液体受到中耳通过前庭窗传来的振动会发生晃动，从而引起数以千计的纤毛细胞的摆动。这些摆动被转换成电信号并通过神经

突触传递到成千上万的神经元细胞。因此，蝙蝠的耳蜗对高频信号特别的敏感。

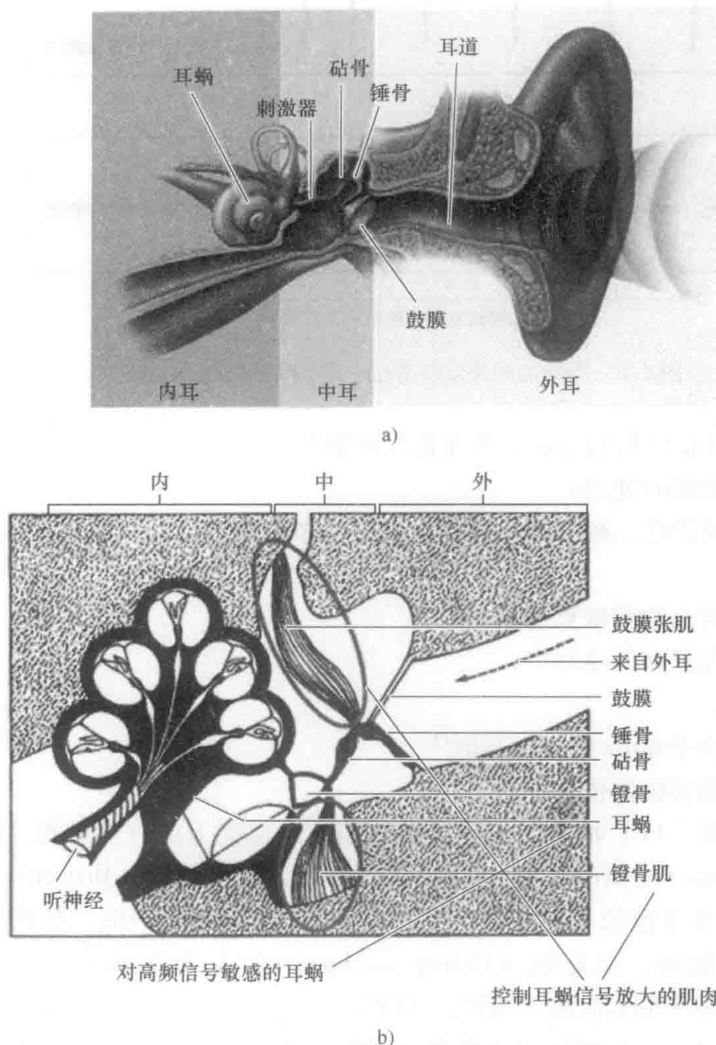


图 1-3　人类和蝙蝠耳部解剖结构

通过回声定位，蝙蝠能够感觉到空气中很小的飞虫的存在，并确定它们的位置（方位和高度）与形体大小。如果将蝙蝠传导的声音强度设为 P，根据本章参考文献［9］所述，蝙蝠接收的信号强度 S 可以表示为

$$S \approx \frac{PGA\sigma}{16\pi^2 R^4}\exp(-2\beta R) \tag{1-1}$$

式中，G 为发射增益，由各向同性决定；A 为接收的范围，也就是蝙蝠耳部的大小；R 为猎物的大小；σ 为目标的回声面积；β 为声波在大气中传播的衰减系数，

其与声波频率相关（30kHz 时为 $0.16m^{-1}$，100kHz 时为 $0.69m^{-1}$）。

事实上，σ 的大小在于昆虫的形体。式（1-1）是一个距离方程，从中可知 $S/P \approx 10^{-12}$[9]。这说明为了检测到目标相当小的回声信号，蝙蝠必须有一个非常高的听觉灵敏度。使用 CF 模式的蝙蝠利用生理上的方法去让耳朵和大脑适应，其中就包括生理上能够去除其对一个与转换组织频率相近的频带信号敏感性的滤波器[9]。

头和外耳（耳郭，见图 1-3）的声音传导特性能够为确定空间中的声源提供重要的线索。相应的关系可以通过头部传递函数（Head-Related Transfer Function，HRTF）来表征。得益于较小的脑袋和超声回波定位，蝙蝠使用声波谱和耳间强度差异（Interaural Intensity Differences，IID）来进行声波定位[14]。

蝙蝠根据两耳接收声波强度的差异来确定目标方位，利用由多普勒效应引起的发射和接收信号的频率变换来确定目标的高度[9]。如图 1-4 所示，蝙蝠左、右耳距离 d 远小于蝙蝠与猎物距离 R，蝙蝠能够接收不同强度的反射信号来判断目标的距离和高度。

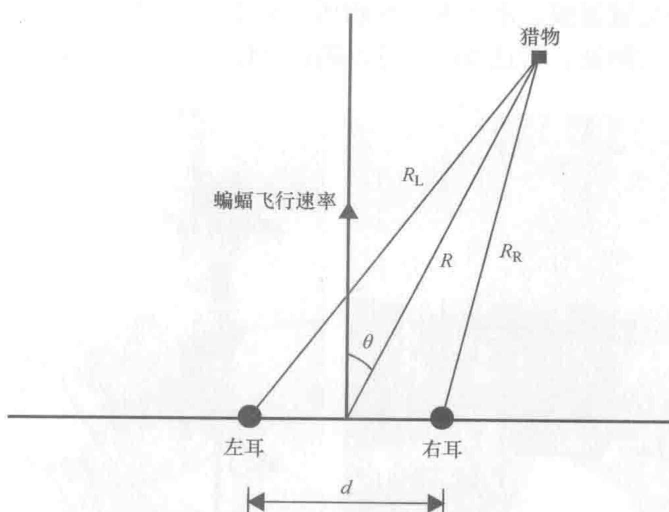


图 1-4　蝙蝠听觉系统方向定位的方法

相应领域的研究表明，蝙蝠能够检测到在平面方位大约 1°以内，高度方位在 0°~7°内的声源目标[15]。

1.2.4　回声定位的应用

蝙蝠用它们令人惊讶的听觉能力去完成困难的任务。其中，寻找冬眠和交配洞穴的过程令人印象最为深刻。Glover 和 Altringham[16] 研究了在不同气候和天气条件下蝙蝠寻找洞穴的因素，包括山洞内穴道（chamber）多少、洞口的方向、水文、交配频率和蝙蝠群的年龄补偿等。

前文已经介绍蝙蝠能利用回声定位捕食猎物。最近研究[17]表明缨唇蝠（Trachops cirrhosus）具有能通过雄性青蛙发出的求偶声对其进行捕食的能力，它们通过截获这种叫声信息，发动攻击。该研究[17]同时发现缨唇蝠组成群体一起捕食，这使它们之间能有机会对食物信息进行快速通信，比如某些有毒的蟾蜍。实验表明，一些经验不足的缨唇蝠可以很快地向某些经验老到的同伴学习。

其他研究，如 Page 和 Ryan[18]发现蝙蝠（缨唇蝠）即使在充满障碍物和其他噪声的复杂环境中依然能够对青蛙的叫声进行定位。

1.2.5 工程应用

对回声定位最为经典的应用是雷达（Radio Detection And Ranging，RADAR）系统[19]，它被广泛地应用在机场、舰船和国家安全等领域。雷达（见图 1-5）利用电磁（Electromagnetic，EM）波来确定目标的大小、高度、方位和移动速度，不管其是移动的还是固定的。雷达系统由一个发射微波或电磁波的发射器和接收目标反射回波的接收装置组成。由于非电磁物质，如空中的固体，必然会反射电磁波，通过接收这些反射回波，雷达系统就可以确定目标的方位和速度。

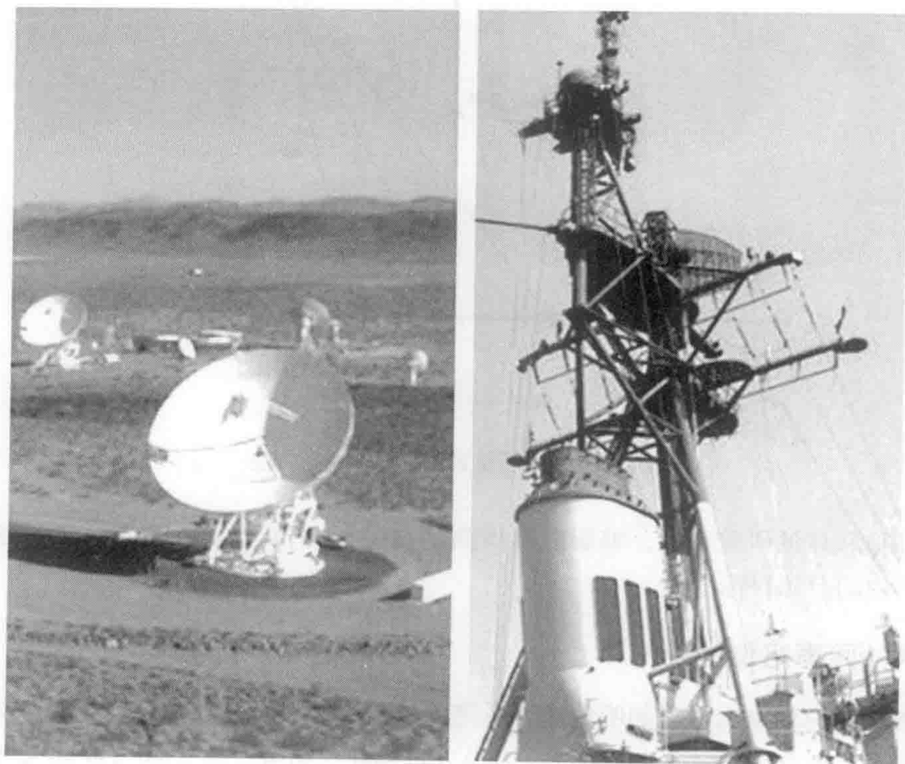


图 1-5 雷达系统

除了蝙蝠，人类也有回声定位的能力，特别是那些从小失明的人[20-22]。

Water 和 Abulula 在研究中[23]描述的一个系统，就允许自由活动的人能使用主动声呐找到虚拟的声音位置，就像蝙蝠一样。集中在用户头上的已发出的脉冲，可以作为强度和时间标记。返回脉冲在虚拟的目标位置被编码和相应延迟后发射，这就在发射源和虚拟目标之间构成了发送和返回的双向路径。

Carmena 和 Hallam 的研究[24,25]提出了窄带声呐在移动机器人上的生物启发式工程应用。受 CF-FM 蝙蝠在运动条件下对多普勒频移效应利用的启发，他们的研究希望将此多普勒频移效应应用在实验机器人上。

Barshan 和 Kuc[26]则依据蝙蝠的声波探测原理开发了一套能够排除障碍物干扰的声呐系统。

1.3 昆虫：声觉防护

1.3.1 简介

在前文中，我们已详细介绍了蝙蝠如何利用发达的回声定位能力捕食昆虫，如某些夜间出行的虫类。然而，一些昆虫，特别是蛾虫，也有相应的进化机制来逃避蝙蝠的捕食。它们通过接收蝙蝠发射的声波，并且采取一定的规避措施来逃避蝙蝠的捕食[27]。

这些昆虫中的大部分一般使用超声进行物种内的相互通信，因此它们能够探测到由捕食蝙蝠发出的定位超声波。其他一些可能则是专门进化出了超声波接受系统，用于感知捕食者。尤其是，昆虫能够接收的声波频率范围为 10Hz ~ 80kHz，覆盖了捕食蝙蝠发出的声波范围。昆虫的声觉防御根据发出的声波作用大致上可以被分为以下三类[28,29]：

1）警示作用，即发出声波提醒蝙蝠其是有毒的，就像是味道不好一样[30]。

2）干扰作用，即向蝙蝠发出假的反射回波，使其放弃捕食[29]。

3）惊吓作用，只是通过声波单纯地惊吓蝙蝠一下，使其短暂地停止，为自己的逃跑争取时间。

于是很多研究者提出了一个重要的问题，面对蝙蝠的攻击，昆虫到底在什么时候发出它们的声波信号呢？一个可能的答案是，如果昆虫发出的信号是警示性质的，那么昆虫会在蝙蝠攻击前就发出声波并且越早越好，这样能够给蝙蝠留有足够的时间去接收和理解信号。但如果信号是迷惑性质的，昆虫则应该是在攻击发起之后才发出，以便不给蝙蝠足够的时间进行调整，从而达到最大的干扰效果[29]。

1.3.2 警示作用

Bates 和 Fenton[31]对灯蛾（arctiid）的警示声波特点进行了相应研究。蝙蝠能

够识别特定种类昆虫发出的声波，从而判别猎物是美味可口的，还是有毒的。因此，一些昆虫通过防御机制，发出一些在频率内容上表示有毒昆虫的声波来愚弄蝙蝠，以达到让蝙蝠放弃捕食的目的。

1.3.3 信号干扰

通过对虎蛾（Cycnia tenera）和大棕蝠（Epesicus fuscus）的实验研究发现，虎蛾可以向进攻的蝙蝠发出高频声波来干扰蝙蝠接收反射回波，使其无法成功完成捕捉的过程，达到信号干扰的效果[29]。研究发现，一直要在攻击蝙蝠的最后一个脉冲波之后，虎蛾才会发出自己的干扰声波[32]。这样才能对蝙蝠进行足够有效的信号干扰，最终达到使其放弃捕食或者被误导。另外，也可能因对蝙蝠的短暂惊吓，昆虫就得有足够的时间飞离。

鳞翅目类昆虫具有精致细腻的、圆的、方的、波浪状的或尖锐的形貌特征，并且这些结构或纵或横，斑驳相杂。因为在外形上有类似树的形状，所以到达鳞翅目类昆虫的声波会被重构和多次反射。这会对声波的反射造成严重干扰，这样就让回声定位的蝙蝠干脆得不到信号，或者仅得到错误的信号。

1.3.4 昆虫的听觉机制

蝙蝠能有效利用其发达的回声定位系统。对蛾类来说，当捕食的蝙蝠靠近时，蛾接收到的声波幅度增大，而时程变短。尽管耳朵的解剖结构简单，但蛾还是能收到这个重要的线索。典型的蛾耳包括三个机械传感神经元，即两个相同的频率调谐听觉 A 细胞，以及一个牵拉敏感（Stretch-sensitive）的 B 细胞[27,33,34]。

昆虫可以通过摩擦器官或者鼓室器官来产生声音[28,35]。Miller 和 Surlykke 的研究[28]发现，昆虫的超声波是通过表面的尖峰刮擦或肋骨平面和坚硬平面边缘相刮擦产生的。这被称为摩擦器官（Stridulatory organ），例如，许多昆虫会利用后腿和翅膀或头进行摩擦。鼓室器官（Tymbal organ）则主要是一个位于昆虫腹部覆盖有表皮板的空气囊。肌肉收缩时会挤压气囊，随之引起气囊顶部角质板的弯曲。因为角质板具有弹性，会自动弹回，也就产生了声音[28,35]。Frederick 等人的研究描述了用于模仿鼓室器官动态的声音产生过程的机械模型[33]。

1.3.5 工程应用

如图 1-6 所示，洛克希德公司（Lockheed）的 F-117 夜鹰[36]，是美国空军以前装备的先进地面攻击隐形战机。正如它的名字所提示的，它有躲避或者干扰敌方雷达的性能。F-117 诞生在美国大量重型轰炸机被精良的苏制地对空导弹击落的越南战争之后。F-117 的原理与昆虫的回声应对机制类似。

F-117 装备有宽频带的确定点频率的干扰机。除了电子干扰，F-117 在外形和制造上大量使用了能够散射和折射雷达波的材料，以尽量减少电磁波反射。这与前

文描述的蛾的外形机制十分相似。



图 1-6　F-117 夜鹰隐形轰炸机（来自维基百科：F-117 夜鹰）

1.4　蛇：红外热成像

1.4.1　简介

动物由于生存需要以及特定物种的生物学和习惯性特点，使得它们的感觉系统达到了最优化。一些蛇类，主要是蝮蛇和蚺科蛇两类[37,38]，自身就有特殊的红外线探测器，这就像是冷血爬行动物进化所得到的礼物一样。无论是在有光还是完全黑暗的环境下，蛇都可以通过自身的红外线检测系统感知二维图像上热量的分布，形成猎物和捕食者的热量图像，进而帮助它们猎食和生存[39]。

1.4.2　解剖结构

蛇对于红外线的感知可能是由一系列类似于空洞的颊窝器来完成的[40]。森林响尾蛇的颊窝器位于头部两侧，靠近眼睛的位置[41]。而西部菱斑响尾蛇是通过位于眼睛和鼻孔之间的颊窝器检测，其中有一层薄膜悬浮于这些空腔上充当着红外光谱（Infrared Spectrum，IR）的检测天线[40]。这些蛇类可以检测到毫开尔文（milliKelvins）量级的热量变化。无毒的蟒蛇（如球蟒）和水蟒对于温度的敏感性要比蝮蛇低 5 ~ 10 倍。蟒蛇和响尾蛇的颊窝器如图 1-7 所示。

对于蝮蛇，在热敏感膜后有一个充满空气的腔体，这就使得膜的两侧都可以与空气接触。富含线粒体和血管的颊窝器，受大量的由三叉神经纤维神经末梢群（Terminal Nerve Masses，TNM）形成的热感知受体所支配。这些神经纤维负责将热

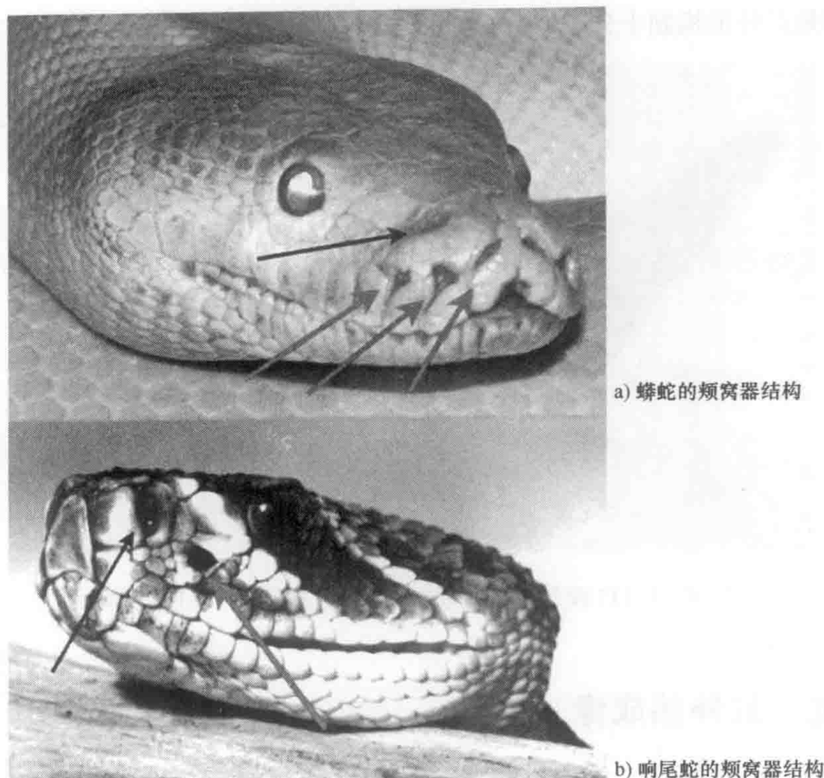


图 1-7 蟒蛇和响尾蛇的颊窝器结构（来自维基百科：蛇的红外传感）

辐射信号从颊窝器传递到脑的视顶盖[39,40]。像颊窝器这类富含水的生物组织对于电磁波谱的中频 IR 有较高的吸收作用。对蝮蛇颊窝器上皮进行光谱分析可以得到，具有 IR 转换能力的两个主要波长区域分别为 1700 ~ 2900cm^{-1} （3.4 ~ 6.0μm） 和 700 ~ 1200cm^{-1} （8.3 ~ 14μm）[42,43]。

1.4.3 红外线检测原理

蛇类检测红外线信号是通过颊窝器感知射线的温度，利用了瞬时受体电势（Transient Receptor Potential，TRP）通道，而非光化学转换。不同种类蛇的解剖结构和对 IR 检测的灵敏性，在 IR 感知上明显地表明了分子水平的差异。已有研究[40]通过转录分析对 wasabi 受体 TRPA1 作为 IR 检测器进行了探索。研究表明，蛇的 TRPA1 是一种热激活通道，这表明了响尾蛇的 TRPA1 在室温下处于失活状态，但是当温度高于 28.0℃ ±2.5℃时就会被激活[40]。

1.4.4 神经生物学解释

蛇的颊窝器能够让它们估计猎物和捕食者的温度变化，进而形成它们的温度图

像。IR 检测的原理与针孔照相机十分类似。有研究[41]用数学变换模型研究了基于三维空间热量分布检测后的蛇脑二维图像投射。就像在蛇的大脑中可能出现的简单处理过程一样，通过假设真实的孔径和热感知受体的数量，给颊窝器一个离散的视觉图像，通过测量膜上热量的分布之后重建图像，结果显示能对图像有显著的改善。

1.4.5 工程应用

红外线热成像[44]在现代温度检测系统中应用较为普遍，基本上可以分为两类：接触式和非接触式。传统的接触式温度测量方法包括热电偶、电阻温度监测器以及热敏电阻，然而 IR 是一种非接触的测量。IR 测量的发现归功于 Frederick William Hershel。非接触的红外热像图有多种用途，如生物物理学、通信、遥感、医学成像、安全、天体物理学以及工程等领域。工程应用包含以下方面：

- 远程温度测量。
- 极端环境下的温度测量。
- 机电设备能量产生和传递的温度描述。
- 核电站中的温度描述和安全控制。
- 锅炉和烟囱中的温度控制。
- 电子印制电路板中温度的研究和热点检测。
- 玻璃纤维生产中温度的控制。
- 热金属监控，如钢铁生产中的耀斑和渣检测。
- 汽车生产过程中的检查和质量控制。
- 煤矿中的明火检测。
- 废物回收利用中火源的检测。
- 制冷系统和电冰箱的质量控制。
- 塑料工业中研光机的过程控制、家庭自动化、建筑和消防安全等。

最近攻克的 SARS 病毒和猪流感疫情中，许多机场都使用了 IR 非接触探测器来筛选感染的乘客[45]。其他不同的应用如图 1-8 所示。

热红外探测器是将入射射线转换为热能，进而提高热探测器的温度。将这种温度上的改变转变为可以显示和放大的电信号。有三种类型的 IR 探测器。

1）热探测器。

2）光子探测器。

3）热电探测器。

热红外探测器包含以下几个类型：

- 辐射热测定器，电阻随着接收到的辐射而变化。
- 热电堆，包含多个串联热电偶，输出电压随接收到的辐射而变化。

光子型探测器是对目标物释出的光子响应。红外辐射引起探测器电学特性的改

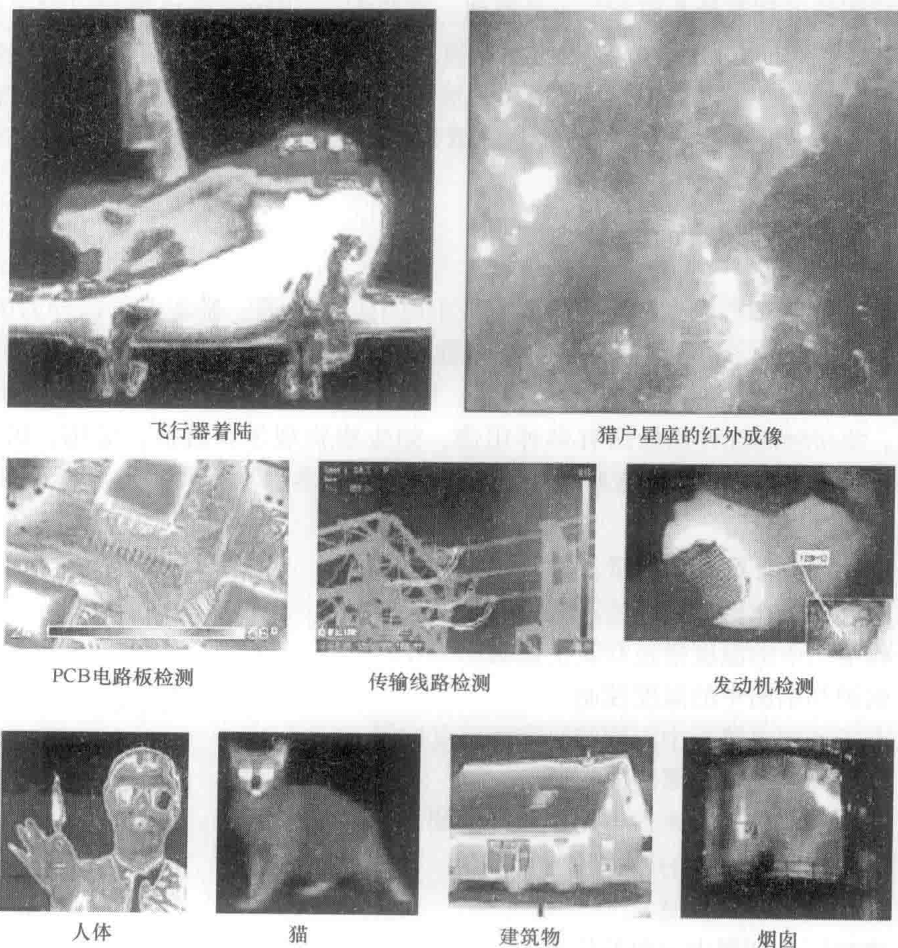


图1-8 红外热成像仪的应用举例

变。两个主要的光子型探测器类型为

1）光电导型，随着接收辐射的增加电导增加。

2）光伏型，将接收的辐射转换为电流。

在热电探测器中，辐射会引起表面电荷的变化。

现在，已经有很多商业的红外热成像仪，如 FLIR 的-i、-P、-T 系列[46]，以及 Fluke 的 Ti-系列[47]等。

1.5 蜜蜂：摇摆舞通信

1.5.1 简介

在昆虫世界中，嗅觉感受器是普遍存在的。然而对于小型的昆虫而言，通过它

们仅有的一些生物器官传达重要的信息是相对比较困难的。蜜蜂（意大利蜜蜂，Apis mellifera）[48,49]具有一种独特的杰出舞蹈能力，以此来将新的食物源、方位和离蜂巢的距离等信息转换为特殊的编码信息。诺贝尔奖获得者 Karl von Frisch 发现并揭示了非灵长类通信语言[49]，并用奥地利语将其命名为“Tanzsprache”，意为“舞蹈语言”[48]。在养蜂业和动物行为学中，蜜蜂的这种舞蹈被称作“摇摆舞（waggle dance）”[50,51]。

1.5.2　摇摆舞模式

在摇摆舞中，跳舞的蜜蜂在蜂巢表面先执行快速而短暂的径直向前移动，再向反方向以一个半圆返回，然后以规则的交替进行重复，如图 1-9 所示。

每一次摇摆舞都包含若干个这样的循环周期[48]。在直线部分，蜜蜂向前一大步随后摇摆腹部，这种被称作“摇摆跑（waggle run）”[52]。Frisch 通过实验[48]揭示了距离食物源较远（大于 50m）的外勤蜂（forager bee）通常会表现一种摇臀舞（tail-waggle dance），然而距离食物较近时只会表现出圆舞（round dance）。

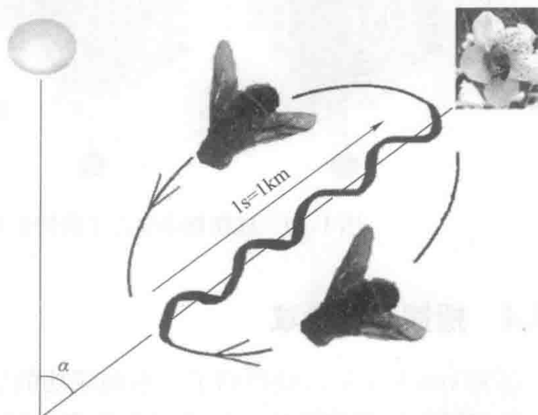


图 1-9　蜜蜂通过摇摆舞传递食物源的信息（来自维基百科：摇摆舞）

1.5.3　摇摆舞中的编码信息

蜜蜂将食物源的信息以不同的方式编码在摇摆舞中。首先，觅食蜂让蜂巢中的同伴品尝一点食物以此来告知食物的类型和品质。实验表明[48]，如果食物源不理想，如人为地将实验中的糖浆稀释了，那么觅食蜂就不跳摇摆舞或者强度会相对减弱。

除了圆舞和摇臀舞两种类型的摇摆舞外，觅食蜂通过摇摆过程中尾部摇摆的持续时间来传递相关距离信息。距离较短时，通常会是明显的摇臀舞并伴随着持续 0.5～1s 的“嗡嗡”声。如果距离增加到 200～4500m，这种叫声则会增加到 1～4s。

对于蜜蜂而言，将食物源的准确位置通知同伴是非常重要的。因此，从不同方向飞回的蜜蜂通过这种摆臀指示不同的方向。例如，“8”字舞（figure-eight）[48,51]的移动路径向上还是向下是依据食物在朝向太阳的方向，或者在蜂巢的反方向。而相对垂直线的角度则提供了食物源的方位角。随着时间的推进，舞蹈的方向也会随

着太阳沿着反方向转过相同的角度，作为补偿。具体的描绘如图 1-10 所示。

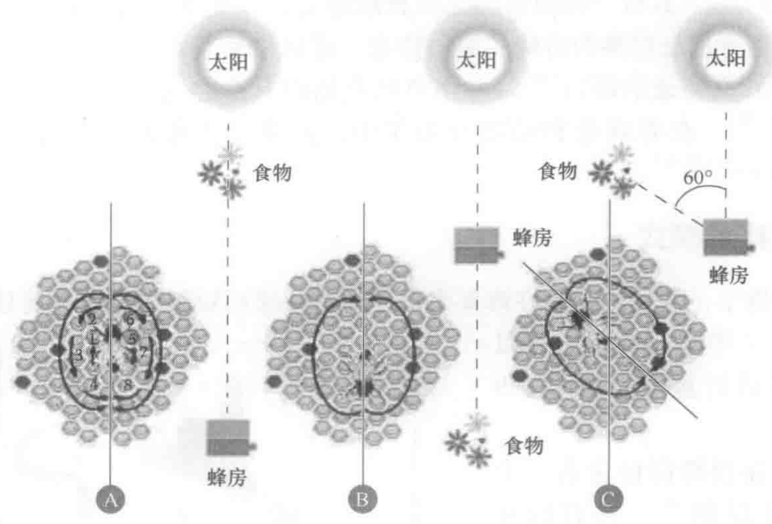


图 1-10 摇摆舞中包含了食物源相对于太阳的方位信息

1.5.4 摇摆舞的争议

尽管 von Frisch 已经得到了一系列成功的实验结果，但是人们对于将距离和方向信息编码为摇摆舞的这一结论仍有许多质疑[53-55]。然而通过谐波雷达（harmonic radars）[51]和里程计（odometer）[56]的实验验证，von Frisch 的发现在生物学界已经得到了广泛的认同。尽管蜜蜂的这种摇摆舞非常高效，但是这种舞蹈式的模式，还必须配合嗅觉和视觉的提示才能成功地找到食物源[51]。一些实验表明，许多蜜蜂不能成功地识别摇摆舞，或者一些则需要观察 50 次以上才能明白[57]，这也对摇摆舞整体的效率引起了一些怀疑。另一些实验也表明[58]，许多跟随的蜜蜂会忽略舞蹈中的方向信息，有 93% 的觅食蜂甚至只是回到它们之前的觅食处。

1.5.5 摇摆舞中的其他信息

Karl von Frisch 的实验[48,49]已经表明蜜蜂能够感知偏振光。除了太阳，蜜蜂还利用大气偏振模式来更好地引导自己。如蜜蜂在日落或者被山体遮挡等情况下，仍旧能够识别太阳位置。像小龙虾[99]、蜘蛛、蚂蚁和章鱼等其他物种也能够探测出偏振光。

除了能够指示食物源的方向、位置和质量外，对于意大利蜜蜂（A. mellifera），甚至有人提出这种摇摆舞或许还能提示食物源的潜在危险。本章参考文献［59］中的研究表明蜜蜂会避免去它们曾经遭受过捕食者（如蜘蛛）的袭击，以及同伴曾经死亡的那些花朵等。实验结果[59]显示，相对于从安全的、奖赏性的花朵回来

的蜜蜂，从危险花朵回来的蜜蜂不会去跳摇摆舞，或者是只有较少的摆动。

Klein 等人报道[60]说剥夺睡眠的蜜蜂，其摇摆舞表现的不是很熟练，且伴随着通信能力方面的显著退化。实际上，对于缺乏睡眠的我们人类，往往也会有交流上的非理性和不精确。人类和蜜蜂在这一点上有一定的相似性。

先前的实验已经表明[49]，不同种群的蜜蜂会表现出不同类型的摇摆舞。Su 等人的研究显示[61]，亚洲蜜蜂（Apis cerana）和意大利蜜蜂（A. mellifera）混合养殖后，它们似乎能够逐渐明白对方的摇摆舞“方言”。

1.5.6　工程应用

计算机科学中，粒子群算法（Particle Swarm Optimization，PSO）是在群居昆虫和动物（如鱼、鸟、蚂蚁等）启发下而得到的一种通过给定的测量质量反复的尝试来提高备选方案的计算机方法[62]。

同样，受到蜜蜂摇摆舞的启发，一些研究项目正在开发高效的容错路由[63]。

在运筹学中，通过效仿蜜蜂，2005 年开发了一种基于群体的搜索算法“蜜蜂算法”[64]。

运筹学领域的另一个受到蜜蜂启发的算法是“人工蜂群算法（Artificial Bee Colony Algorithm，ABC）”[65]。在 ABC 系统中，人工蜂在一个多维的研究空间里飞绕，其中一些蜜蜂，主要是雇佣蜂和观察蜂，可依靠自己的经验和伙伴以及调节它们自己的方位来选择食物源[65]。

1.6　海豚、鲸：声呐

1.6.1　简介

海豚和鲸在全世界的海洋中都可以发现。它们属于鲸类哺乳动物。它们在体积上有很大的差别，比如，蓝鲸（balaenoptera musculus）是最大的哺乳动物，而鼠海豚（phocoena phocoena）大多数只有 1m 长。

鲸类哺乳动物生活在没有光的深海，能见度仅为 1m（脏水）至 10m（最好的情况），因此，声音非常重要。而且声能比其他任何形式的能量传播都要好。也就是说，鲸类动物已经进化出了非常先进的声觉系统，使它们能在水环境中生活，帮助它们导航、觅食、寻找伴侣以及躲避捕食者。

海豚和鲸使用的声波具有较宽的频谱范围，比如说，大蓝鲸使用的是 15Hz 的频率范围，而齿鲸使用的频率范围超过 100kHz。本章参考文献［66］中的表 1 统计了不同种类鲸的不同频带。不同种类鲸使用的频率范围似乎是由解剖结构决定的，例如体积庞大的鲸用的是低频范围，而形体较小的则是用高频范围。距离也是影响所用频率范围的因素之一。例如，在 20℃ 时[66]，频率低于 5000Hz 的声波在

距离超过100km时损失很少，非常适合像蓝鲸这样的大动物进行长距离行动。但是研究表明[67]，虽然大多数鲸类主要使用不同的频段，但它们对高频和低频声波的听力是相似的。

1.6.2 声音产生的生物学与神经生物学

在鲸类动物中，对声音产生的生物学过程研究最多的动物是宽吻海豚（Tursiops aduncus），以及其他像大西洋海豚（Tursiops truncatus）、太平洋海豚（Tursiops gilli）、虎鲸（Orcinus orca）、白鲸（Delphinapterus leucas）等。一些研究[66,68,69]报道了使用不同仪器，如多接收元孔径声呐、数字记录器以及实验方法等来记录不同种类动物的声波。

在鲸类动物中，齿鲸类与须鲸类的发声方式是不一样的。许多齿鲸发出的都是像是私语声、短脉冲音和回声点击音等，经常都是高频的声音。相较而言，须鲸类的动物，如座头鲸（baleen whale）则发出的是低频声音[66]。

喉头和鼻囊系统在齿鲸的声音产生中具有重要的作用。Cranford等人的详细研究发现[70]，海豚大脑中的骨性结构与气囊可以在水中对声波信号进行引导使之通过海豚头部。“猴唇”可以使声音正向传播，而额隆则可以反射向上的声音[66,70]。Wood等人[71]探究了海豚前脑中的脂肪球在海豚脑中声音与水耦合过程中的作用。这种球状的下颌脂肪是由含油丰富的半透明脂质组成的，对于向前发射的声波具有聚焦作用[66]。有意思的是，声呐传感器的设计正是通过一个含低粘性矿物油的橡胶外壳与水中的压电敏感元件耦合而成的，其中，矿物油是能减少声音损失的良好介质[72]。

鲸通过从前额前部紧拉的嘴唇挤出空气来进行单脉冲发声。这个声音脉冲通过鲸蜡器进行传播，然后被抛物线气囊反射并聚焦。因此，鲸会发射连续的回声定位波，并在两个抛物线气囊的反射下减弱[66,73]。连续脉冲波的时间间隔由两个抛物线气囊的距离决定，因此可以据此用来估计鲸的大小[74]。

鲸类哺乳动物的体重与大脑皮层（灰质与白质）的比例与灵长类具有可比性，而且占整个大脑的比例仅次于人类。海豚没有嗅觉神经元、嗅球以及嗅神经束，因此海豚的嗅觉能力非常有限[75]。海洋海豚（T. truncatus）的视觉系统非常好，在空气中具有良好的视力。但是淡水豚（Platanista gangetica）的视力则很差。海豚中的脑干为鼻发声与身体推进提供了“声波马达”（acousticomotor）电路，而小脑则可以为空间定向与三维导航提供位置图像[75]。

由于神经生物学的发展，鲸类动物，尤其是宽吻海豚与虎鲸（O. orca）已经被成功训练来重复多种行为[76]。宽吻海豚已经可以实现对最近行为的模仿与灵活记忆[77]。

通过人为的驯化，鲸类还表现出了其他的高级认知功能，包括自我认知、情感表达、群体生活、文化，乃至语言[76]。

1.6.3　应用：回声定位

鲸类进化出先进的声波机理的主要目的之一是协助导航与捕食。这个功能主要是由高频振动的回声定位来完成，就像 1.2 节讨论过的蝙蝠一样。图 1-11 是鲸类利用回声定位来捕食。

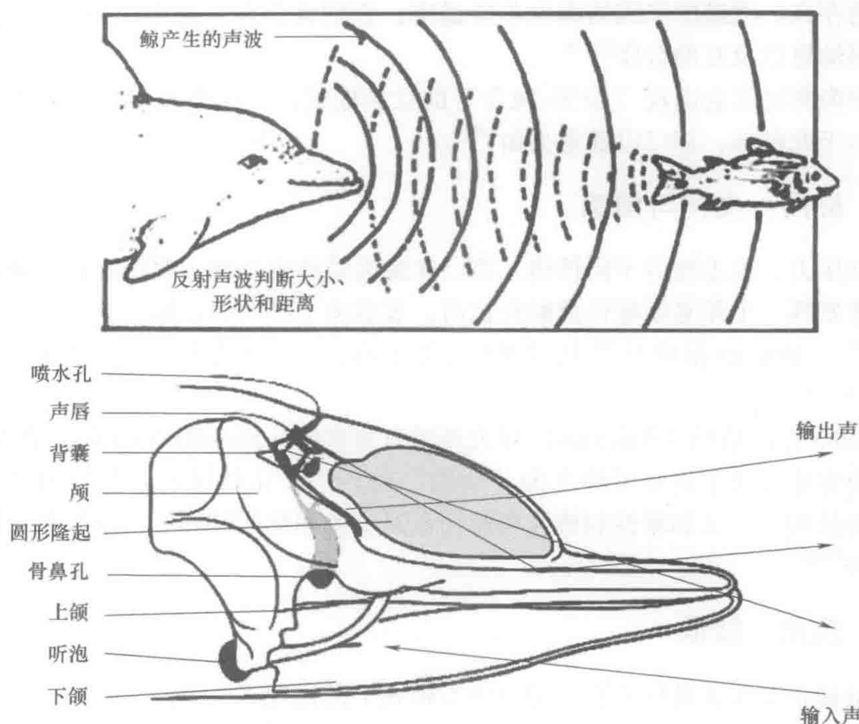


图 1-11　鲸的声音产生和回声定位

Ref 等的研究[69]表明鲸类声呐的脉冲间隔范围在 10 ~ 200ms。这种脉冲间隔时间与目标的范围呈线性相关[68]。

由于具有衰减模式预测能力，鲸类动物，尤其是鲸，可以实现远距离测距来估计与声源的距离。座头鲸可以使用它们的远距离测距能力对诸如唱歌的鲸鱼、配偶和可能的危险进行测距。通过对数小时的鲸鱼唱歌进行频率分析实验发现，座头鲸特别擅长于长距离测距，其探测的距离甚至可超过 100km[78]。

1.6.4　应用：社会生活

众所周知，每个海豚都有非常不同的叫声，称为特征叫声[79]。特征叫声一般是从单独的海豚中记录到的，且在不同个体中有着很大的区别[79]。实验和研究[80]还揭示了兄弟姐妹之间，以及母亲与幼崽之间的叫声在频率上的不同模式。Ref 等

人的研究[81]表明，海豚可以通过对频率调制模式进行解码的信息来识别彼此，就像我们人类的姓名一样。

这当然说明了这些动物具有密切的社会活动。特征叫声在海豚母亲与幼崽分开时会更加频繁。Connor 的现场研究[82]也报道了一些实例，比如成群的鲸会陪伴一个濒死的成员，以保护它不被鲨鱼攻击。在其群体捕猎行为中，同样也可以发现协力合作的存在。虎鲸的家族结构也非常稳定，它们常会在一起生活 70 多年，包括共同照料幼崽以及互助合作[66,76]。

宽吻海豚经常会出现“裂变-融合”的社会模式，在这里每个单独个体，即使不是出生于此群体，都可以随意去留[66]。

1.6.5 应用：文化与情感

诸如压力、攻击性等不同情绪，都已在鲸类动物中发现。现场观察发现两头雄性虎鲸在发现一个年老的雌性虎鲸死亡后，显示出了极大的悲痛。显然，她是它们的母亲[76]。Herzing 报道了[83]其发现的鲸类亲情，虎鲸在失去幼崽后会表现出长期的悲痛。

Herzing 在巴哈马（Bahamas）对大西洋海豚群体（Stenella frontalis）进行的 10 个季度研究中发现了许多可称之为“欢愉”的行为，比如母亲会对失而复得的幼崽发出特征叫声，又如雌性和雄性海豚会在其求爱和交配过程中一直发出它们的特征叫声等[66,83]。

1.6.6 应用：鲸歌

鲸歌被定义为音符序列在一定顺序与模式下的出现[84]。前面提到的很多鲸类，尤其是鲸鱼的行为属性都是通过特殊的唱歌模式显示的。在很多种类中，座头鲸的歌声被研究的最多，而且从 1971 年到现在一直得到最多的关注[85]。

对于鲸鱼的歌声，多项研究[66,85]发现的主要内容如下：

- 地理位置的不同会造成歌声模式的不同，比如，太平洋与大西洋等。
- 歌唱的高发期在鲸鱼迁徙至温暖水域的冬天；夏天则经常没有歌声。
- 唱歌的主要是孤独的雄性。
- 一些群体歌唱的情况也有发生。
- 在唱歌过程中常保持静止。
- 连续几年的歌声会非常相似；但是进行时间跨度较大的比较时则会发现歌声有显著差别。

1.6.7 应用：语言

鲸类动物毋庸置疑是声音最响亮的动物之一。但是他们是否拥有“语言”，却备受争议[76]。除了“特征叫声”之外，海豚表现出许多不同的通信模式，圈养与

否，具有非常显著的差异。在野外自由的鲸类动物能用完全不同的声音模式来跃出水面和拍打尾巴。

“方言”是指在局部范围内临近的群体间存在的叫声差异，而地理差异则是表现在广泛分割的群体种类之间。在鲸类中已经发现了不同的方言存在。Ford 报道了虎鲸的方言[86]。而宽吻海豚的不同方言也已有报道[66]。

印度-太平洋地区的宽吻海豚在群体行为中会表现出不对称的鳍及眼活动。有研究[87]报道了对“鳍对身体”（flipper-to-body）摩擦的偏侧性实验与分析，即两只海豚并排游时，一个海豚常会用鳍摩擦另外一个的身体，以便更好的感知同伴。

1.6.8　应用：其他

使用海豚辅助性治疗（Dolphin-assisted therapy）来帮助具有身心障碍的人已经有约 20 年历史了[88]。Brich 和 Cole 提出了一个推断出的假说，认为来自海豚回声定位声音的超声波具有治疗作用。医学治疗中使用的超声波需要具有一定的强度和时间。这说明即使这样，很多患者每次治疗中还是需要暴露在海豚的超声波中至少 2min。但是，这种治疗成功与否，及对该技术的理解，到目前为止仍不确定。

1.6.9　噪声影响

生物学和生态学相关的组织提出了越来越多的担忧，他们指出机动船、低空飞行的飞机等造成的噪声严重影响了鲸类的生活。现场观察发现，鲸鱼（Balaena mysticetus）会从柴油驱动的船边逃走[66]。Lemon 等研究了宽吻海豚在机动船影响下的表面以及声音行为学改变[89]。Foote 等发现在机动船存在时，虎鲸的叫声时间会延长，但是叫声频率并没有改变[90]。

1.6.10　工程应用

鲸类动物的特殊能力激励人们为小型水下工具（Underwater Vehicles，UAV）开发了仿生声呐系统。就像鲸鱼或者海豚一样，开发的声呐系统使用了稀疏阵列结构来实现全信号带宽检测[91]。

鲸的特别之处在于能用低频的生物声呐来检测目标的类型。这一特性启发人们对应用于水下的目标识别的信号处理方法进行了开发[92]。

在机器人应用中，Gao 和 Hinders 已经报道了使用超声声呐信号来实现金属杆自动应力区分[93]。Ratner 和 McKerrow 报道了在户外移动机器人上使用声呐传感器使其沿着特定的地面标记移动导航，并对其进行识别[94]。

1.7　其他

1.7.1　金丝燕：回声定位

我们已介绍了蝙蝠和海豚的回声定位能力。在鸟类中，南美油鸱（Steatornis

caripensis)[95]和许多金丝燕种类（如黑雨燕亚科的侏金丝燕）[96]在用回音测定方向或距离方面也表现出了出类拔萃的能力。不像蝙蝠主要用回声定位来捕食，南美油鸱和黑雨燕亚科的鸟类则用它们的回声定位在其栖息和筑巢地进行暗夜飞行。

1.7.2 鱼：电定位

弱电鱼的产电器官产生的电场随其附近物体的电学性质而变化[97]。在皮肤的大片区域上产生的差动电流以不同方式刺激不同电鱼的受体。基于此，脉冲放电鱼（象鼻鱼，Gnathonemus petersii）和波式放电鱼（线鳍电鳗，Sternopygus macrurus）都可利用它们的“电定位（electrolocation）”[97,98]能力，去使用弱电场探索其周围环境并进行捕食。这与蝙蝠的“回声定位”类似。实验结果表明这两种鱼，特别是象鼻鱼，不仅可以评估距离，也可以评估目标的类型和大小。这些鱼也能识别空间模式，记住空间结构，甚至能识别不同目标物的相同空间特征[97]。这些鱼可以区分水中的“电阻器”（如别的鱼）和“绝缘体”（如石头），也可以找出植物及昆虫幼虫与水或石头在“电容”上的差别[97]。

1.7.3 虾：光偏振

已知某些动物，包括人，具有轻微的感知线性偏振光的能力。线性偏振光的电场只取向于单一方向或单一平面。研究[99]报道，螳螂虾（mantis shrimp，Stomatopod crustacean），可分辨左旋或右旋偏振光。一般出现在澳大利亚大堡礁的螳螂虾的眼睛能将线性偏振光和圆偏振光互换。

商业产品，如 CD、DVD 播放机、数码相机和其他光学设备如光纤陀螺仪，都可检测光的偏振。线性偏振光和圆偏振光间的转换原理常被用在商业设备中，但该偏振仅在单一波长实现。相比之下，螳螂虾却能在整个可见光谱，从蓝光到红光[99]，实现该转换，而人工方法目前尚不能完成。

螳螂虾的眼睛使其能够识别不同类型的珊瑚、猎物（通常为透明或半透明），或天敌，如有闪光鳞片的梭鱼（barracuda）。螳螂虾捕食（虾钳非常快速地移动）时，可能需要非常高的测距精度，这需要有精确地深度感知能力。

指虾蛄（Gonodactylus smithii）是已知的唯一可同时检测斯托克斯（Stokes）参量所需的四种线性偏振和两种圆偏振成分的生物体，而这些成分能对偏振进行完整的描述[100]。

螳螂虾启发下的未来 CD 或 DVD 播放器可读取多个波段的信息，或者未来的数码相机会具有更好的圆偏光滤镜以减少来自水或空气的图像眩光、提高色彩对比度并创建更清晰的图像。

1.7.4 海洋生物：生物发光

生物发光[101]是指活生物体产生和发射光的现象。超过 700 种的发光生物中，

绝大多数来自海洋[102]，且即使是像 Photinus pyralis（俗称“萤火虫”，是一种北美产螟蛾）或雌的 Lampyris noctiluca（俗称“欧洲萤”，为一种萤属发光虫）也可表现出生物发光性。生物发光往往出于不同目的，如捕食、吸引异性、逃避被捕食、伪装以自保等。

大多数发光生物是蓝色的，以海洋中为最多。其次为绿色，常见于浅水物种。而其他如红色、橙色、紫色和黄色则很少出现[102]。

在生物发光过程中，能量以发光形式在色素和酶（如“荧光素”和“荧光素酶”）的帮助下通过一个化学反应释放出来。“荧光素”与氧发生反应而产生光，而“荧光素酶”用作催化剂以加快反应[103]。

在临床应用中，从发光水母（Bioluminescent jellyfish）中分离克隆的绿色荧光蛋白（Green Fluorescent Protein，GFP）已被广泛用于体内基因表达的荧光标记、蛋白质合成以及细胞系研究[103]。

1.7.5　昆虫螽斯：声音模仿

雄蝉等昆虫以其齐鸣（合唱）和快速而有节奏的系列高音（打击乐）而出名。这些曲子只有雄蝉可以用它们的鼓室器官（tymbal organ）发出，目的在于寻找可以以大声的敲击声来响应自己的雌性配偶。雄蝉用听到的敲击声定位其伴侣的位置。

然而，研究表明，肉食性螽斯（katydid），如斑点猎螽（Chlorobalius leucoviridis），模仿雌蝉对雄蝉的歌声响应来迷惑雄蝉[104]。模仿常被昆虫或动物用作一种保护机制，常见于嗅觉和视觉。螽斯这种使用声模仿来捕食，以食物或交配的虚假希望为诱饵的方式非常独特[104]。

Marshal 和 Hill 的研究[105]表明雌蝉约 70ms 响应一次。Marshal 和 Hill 记录到约 30min 的田野录音[105]显示，在听到 26 种正确的歌声后，螽斯大约敲击响应了其中的 22 种，其中 18 次响应成功，即螽斯这段时间内响应的正确率达 90%。

1.7.6　蚊子：性别识别

Johnston 在 1855 年发现，蚊子在其触角顶端的“Johnston 器官”的帮助下用其触角听音。Johnston 推测，该听觉器官可能会影响蚊子的交配行为。最近的研究表明，雄蚊子和雌蚊子间确实存在交互听觉行为[106]。雄蚊和雌蚊，如 Toxorhynchites brevipalpis（一种短须巨蚊），都可通过改变振翅频率对纯音进行响应。

雄蚊和雌蚊的振翅频率没有太明显的不同，分别为 426Hz 和 415Hz 左右[106]。然而，它们的频率收敛性和惊跳反应差异显著。同性别蚊子一起飞时，其振翅频率总是突然岔开，表现出两种频率声调。这种频率区分，在某种程度上类似于蝙蝠的回声定位[107]和鱼的电磁定位[108]能力，以避免干扰。相比之下，异性蚊子一起飞时，通常它们的振翅频率却匹配得很紧密[106]。

同性或异性的两只蚊子间的听觉交互可通过负反馈系统进行解释，蚊子试图通过改变振翅频率来减少飞行音调间的频率差[109]。飞行频率间的频率差可被想象为负反馈环路中的误差信号。

1.7.7 黄蜂：寻找隐藏的昆虫

木蛀虫，如天牛（longhorned beetle）、吉丁虫（buprestid）、小蠹甲（scolytid）、象鼻虫（weevil）、木蠹蛾（cossid）、透翅蛾（sesiid）等，以树木的木质部或韧皮部为食，因而会损害树木。这些蛀虫是对森林生态系统破坏最严重的害虫之一，会严重影响生态、社会和经济效益。由于其生活高度隐蔽，几乎不被外界环境所影响，木蛀虫通常非常难以控制，甚至连化学杀虫剂也难触其身，使得其现在仍是全球范围内的一大难题[110]。

然而，随着协同进化，其天敌如黄蜂，能定位被侵害宿主中的 Cydia pomonella（一种苹果蠹蛾），即使其藏身于水果中或在树皮下[110]。黄蜂可以利用不同机制来定位隐蔽的寄生虫。

寄生蜂常利用化学信号对寄生虫进行定位。这些化学信号通常来源于寄主，如挥发物或共生的微生物[111,112]。许多植物遭受昆虫袭击时会释放挥发性化合物，寄生蜂也以此作为寻找寄主的线索。例如，黄蜂 Phymastichus coffea，一种主要的寄生蜂，可以被受到机械伤害并感染的咖啡浆果吸引，进而攻击咖啡浆果螟虫 Hypothenemus hampei 的成虫，但不被未感染的浆果所吸引。

其视觉信息多用于辨识寄生虫的外表，不管寄生虫是暴露的或是隐蔽的。许多生物如二星瓢虫（Adalia bipunctata）和胭脂虫（Coccinella novemnotata）能被寄生虫的移动所吸引。它们也攻击用彩纸、金属和木头做成的模型[110]。

检测声波振动也是昆虫使用的一种有效的探测方法[113]。黄蜂（如黑瘤姬蜂）会轻敲基板（树、茎、土壤等）并通过回声检测潜在寄生虫的位置[114]。寄生蜂 Lariophagus distinguendus 通过感知幼虫进食声来发现粮食里寄生的象虫 Sitophilus granarius。移动的幼虫发出的振动模式与蠕动的幼虫或蛹的模式在时域和频域上不同[110]。

1.7.8 甲壳虫：气体感受

一些西澳雄玉虫（jewel beetles，Melanophila）用红外受体[115,116]能探测远至 50km 外的森林火灾发出的红外辐射。

Melanophila 的红外受体是由 50 ~ 100 单个的感觉器（每个直径大约为 15μm）组成，并以紧密包裹的方式存在于与其中胸处腿紧挨的 100μm 深的腔底部[117]。甲壳虫的红外受体是机械敏感性受体，它将红外辐射转换为机械刺激，进而引起感受细胞膜的形变[118]。

鉴于森林火灾每年造成数十亿美元的损失，将其控制在初期阶段非常重要，这

使得远程检测变得尤为关键。因此，雄玉虫采用的机理引起了森林火灾警戒相关人员的极大兴趣[118]。

欧洲高级研究研发中心（Center of Advanced European Studies and Research, CAESAR）[118]的科学家们试图基于硅微加工技术用雄玉虫生物传感器来构建红外传感器。

1.7.9 蟑螂：爬越障碍

蟑螂（如 Blaberus discoidalis）具有独特的腿部结构且能使用不同策略以自适应地面形态。

每条蟑螂腿部从最近端到最远端分若干段。这些段被称为基节、转节、腿节、胫节，并且组合成一系列足关节，整体则被称作跗节[119]。尽管前、中、后腿具有相同的段数，它们的长度是不同的，其长度比例前腿: 中腿: 后腿为 1:1.2:1.7[120]。根据这独特的腿部结构，蟑螂的身体也分三个关节段。

Watson 等人[121]的实验数据显示了 B. discoidalis 爬行时的动力变化。实验表明，当障碍物高度小于前腿摆动轨迹能达到的高度时，蟑螂爬越障碍物的过程中不偏离正常的运动。一旦一个蟑螂两个前跗骨都自然放置在障碍物顶部时，它们向下推，改变其姿势以在随后所有腿的动作中将身体的中心抬高。相比之下，当要跨越的障碍物其顶部超过了前腿摆动所达到的高度时，蟑螂通常提前将姿势改变为身体前倾。蟑螂在前腿置于障碍物顶部前进行的这种姿势调整，主要通过转动中腿以使它们与地面更为垂直[121]。

受 B. discoidalis 蟑螂腿的启发，机器人被设计成单段身体，连接几双对称的腿，每条腿则分为三节[122]。这种仿生设计旨在更好地提高机器人的攀爬效率。

1.7.10 蝾螈：肢体再生

不管被截肢多少次，蝾螈在其一生都可以完美地再生失去的肢体。青蛙在蝌蚪期也可以再生其肢体[123]。

截肢后，蝾螈体内伤口附近的血管会迅速收缩，并有一层皮肤迅速覆盖伤口。这层皮肤上皮之后逐渐转变为信号细胞层，即顶端外胚层帽（Apical Epithelial Cap, AEC）。来自连接组织网络的成纤维细胞会移动到伤口中心，在那里形成一个干细胞聚集的胚基（blastema），最终有助于肢体再生[124]。

肢体再生一直使人着迷，因为我们可以依此替换意外导致的断肢。已有关于人的指尖截断后自然再生的报道[125]。受蝾螈再生肢体能力的启发，Muneoka 等人试图再生出完整的肢体[123]。其研究表明，在再生过程中，成纤维细胞在伤口表面迁移并与细胞通信，以评估伤口程度，并最终开始建立再生边界[123]。

1.7.11 蚂蚁：信息素通信

蚂蚁是蚁科（Formicidae）家族最惊人的社会性昆虫之一。蚂蚁形成井井有条

的组织群体，典型的组成主要有：不育且无翼的雌性形成的世袭的“工蚁”、“兵蚁”或其他特殊群体，一些称作“懒汉”的能生育的雄性，以及一个或多个能生育的雌性称为“蚁后”[126]。

蚂蚁通常视力不佳。它们以组为单位工作，并使用称为“信息素”的化学物质进行有效沟通[126]。蚂蚁体内很多结构都可释放信息素，如杜氏腺体（Dufour's glands）、毒腺以及尾肠、尾部、直肠、胸骨和后胫骨上的腺体[126]。蚂蚁能够用它们的触角感知气味，并提供方向和距离信息。蚂蚁通常留下信息素踪迹使得其他蚂蚁可以跟随。例如，如果一个觅食的蚂蚁发现了食物，它会在从蚁洞到食物地点的路上留下信息素踪迹，其他蚂蚁就可以尾随而至[127]。当食源将尽时，返回的蚂蚁通常不会再留踪迹，气味逐渐消散。这显示了蚂蚁在对变化环境自适应方面的卓越能力。同时，已经观察到当建立的到食源的通道被障碍物阻挡时，觅食者会另辟新径，并优选最短路程[128]。

蚂蚁也用信息素示警。例如，一只濒死的蚂蚁会释放示警信息素，使附近的蚂蚁进入攻击状态，且使更多的蚂蚁远离危险。有几个蚁种被发现具有“宣传信息素”，用来迷惑敌对的蚂蚁使它们内斗[129]。

蚂蚁惊人的觅食和社交能力使其能够解决恶劣且不断变化的环境中复杂的现实生活问题，受此启发，开发出了计算机科学和运筹学领域的算法如蚁群算法（Ant Colony Optimization，ACO）[130,131]。蚁群算法是一种寻找曲线图中最优路径的概率技术，在最优化领域有多种应用[132]。

1.7.12 白鲟：随机共振

随机共振（Stochastic Resonance，SR）是一种发生在非线性测量系统或设备中的现象，如人造设备或生物器官等，其中，存在非零的随机噪声时，测量信息得到最大化[133]。如果一个非线性系统的信噪比（Signal-to-Noise Ratio，SNR）因噪声密度中值而增加，则产生了随机共振。它通常需要双稳态系统中的一个弱相干信号（如周期信号）、一个固有噪声源和一个高能激活的势垒（如阈值）。然后，在随机共振下，系统响应可能会呈现类似噪声水平函数的行为[133]。

随机共振在工程、化学和生物学中均有应用。生物学中发生随机共振的例子很多，如发射噪声的感觉神经元、小龙虾体内的对流体力学敏感的机械性受体毛细胞、逃避捕食的小龙虾对环境噪声的检测，以及白鲟的觅食行为等[134]。

Moss 和他的同事们[135]报道了白鲟（Polyodon spathula）捕食行为中 SR 的意义。他们的研究和实验显示，白鲟使用被动受体检测由它们的主要猎物浮游生物所发出的电信号。用人工随机电噪声做的实验显示，白鲟的激活反应与特定程度的噪声存在密切相关，而非零噪声。

1.7.13 蜻蜓：空气动力学

蜻蜓具有薄翼，其表面有微小凸起。当空气流过蜻蜓身体时这些凸起会产生一

系列漩涡。这反过来也帮助了蜻蜓在飞行中即使遇到强风也能保持平稳。这方面的早期研究表明，这种设计类型也许可用于微型风力涡轮叶片，以避免风暴来袭时不必要的快速旋转[136]。

参考文献

1. J. D. Altringham, *Bats: Biology and Behaviour*, Oxford University Press, New York, 1996.
2. C. Tudge, *The Variety of Life*, Oxford University Press, New York, 2000.
3. J. E. Hill, J. D. Smith, *Bats–A Natural History*, University of Texas Press, Austin, TX, 1984.
4. M. J. Novacek, Evidence for echolocation in the oldest known bats, *Nature*, 315: 140–141, 1985.
5. T. Nagel, What is it like to be a bat?, *Phil. Rev.*, 83: 435–450, 1974.
6. M. Kössl, M. Vater, Cochlear structure and function in bats, in *Hearing by Bats*, A. N. Popper, R. R. Fayvol (eds.), Springer, New York, 1995.
7. M. B. Fenton, Natural history and biosonar signals, in *Hearing by Bats*, A. N. Popper, R. R. Fayvol (eds.), Springer, New York, 1995.
8. C. F. Moss, S. R. Sinha, Neurobiology of echolocation in bats, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 13: 751–758, 2003.
9. M. Denny, The physics of bat echolocation: Signal processing techniques, *Am. J. Phys.*, 72(12): 1465–1477, 2004.
10. J. A. Simmons, M. J. O'Farrell, Echolocation by the long-eared bat, *Plecotus phyllotis*, *J. Comp. Physiol. A*, 122: 201–214, 1977.
11. G. Jones, E. C. Teeling, The evolution of echolocation in bats, *Trends Ecol. Evol.*, 21(3): 149–156, 2006.
12. M. A. Wund, Learning and the development of habitat-specific bat echolocation, *Animal Behav.*, 70: 441–450, 2005.
13. T. Fenzl, G. Schuller, Dissimilarities in the vocal control over communication and echolocation calls in bats, *Behav. Brain Res.*, 182: 173–179, 2007.
14. U. Firzlaff, G. Schuller, Directionality of hearing in two CF/FM bats, *Pteronotus parnellii* and *Rhinolophus rouxi*, *Hear. Res.*, 197: 74–86, 2004.
15. R. S. Heffner, G. Koay, H. E. Heffner, Sound-localization acuity and its relation to vision in large and small fruit-eating bats: I. Echolocating species, *Phyllostomus hastatus* and *Carollia perspicillata*, *Hear. Res.*, 234: 1–9, 2007.
16. A. M. Glover, J. D. Altringham, Cave selection and use by swarming bat species, *Biol. Conserv.*, 141: 1493–1504, 2008.
17. R. A. Page, M. J. Ryan, Social transmission of novel foraging behavior in bats: Frog calls and their referents, *Curr. Biol.*, 16: 1201–1205, 2006.
18. R. A. Page, M. J. Ryan, The effect of signal complexity on localization performance in bats that localize frog calls, *Curr. Biol.*, 76: 761–769, 2008.
19. M. I. Skolnik, *Introduction to Radar Systems*, 3rd edn., Chapter 10, Radar transmitters, McGraw-Hill, New York, pp. 690–725, 2001.
20. D. R. Griffin, Echolocation in blind men, bats and radar, *Science*, 100: 589–590, 1944.
21. D. Kish, Echo vision: The man who sees with sound, *New Scientist*, 2703: 31–33, April 2009.
22. World Access for the blind, Documents, trainings. Available: www.worldaccessfortheblind.org, 2002–2011.
23. D. A. Waters, H. H. Abulula, Using bat-modelled sonar as a navigational tool in virtual environments, *Int. J. Human-Comput. Stud.*, 65: 873–886, 2007.

24. J. M. Carmena, J. C. T. Hallam, The use of Doppler in Sonar-based mobile robot navigation: Inspirations from biology, *Inf. Sci.*, 161: 71–94, 2004.
25. J. M. Carmena, J. C. T. Hallam, Narrowband target tracking using a biomimetic sonar-head, *Robot. Auton. Syst.*, 46: 247–259, 2004.
26. B. Barshan, R. Kuc, A bat-like sonar system for obstacle localization, *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, 22(4): 636–646, 1992.
27. K. D. Roeder, *Nerve Cells and Insect Behavior*, Harvard University Press, Cambridge, MA, 1967.
28. L. A. Miller, A. Surlykke, How some insects detect and avoid being eaten by bats: Tactics and counter tactics of prey and predator, *BioScience*, 51: 570–581, 2001.
29. J. H. Fullard, J. A. Simmons, P. A. Saillant, Jamming bat echolocation: The dogbane tiger moth *Cycnia tenera* times its clicks to the terminal attack calls of the big brown bat *Eptesicus fuscus*, *J. Exp. Biol.*, 194: 285–298, 1994.
30. D. C. Dunning, K. D. Roeder, Moth sounds and the insect-catching behavior of bats, *Science*, 147: 173–174, 1965.
31. D. L. Bates, M. B. Fenton, Aposematism or startle? Predators learn their responses to the defences of prey, *Can. J. Zool.*, 68: 49–52, 1990.
32. J. H. Fullard, J. W. Dawson, D. S. Jacobs, Auditory encoding during the last moment of a moth's life, *J. Exp. Biol.*, 206: 281–294, 2003.
33. J. Frederick et al., Keeping up with bats: Dynamic auditory tuning in a moth, *Curr. Biol.*, 16: 2418–2423, 2006.
34. J. H. Fullard, The tuning of moth ears, *Experientia*, 44: 423–428, 1988.
35. J. E. Yack, J. H. Fullard, Ultrasonic hearing in nocturnal butterflies, *Nature*, 403: 265–266, 2000.
36. Wikipedia resources, F-117 Nighthawk.
37. T. H. Bullock, R. B. Cowles, Physiology of an infrared receptor: The facial pit of pit vipers, *Science*, 115: 541–543, 1952.
38. E. A. Newman, P. H. Hartline, Integration of visual and infrared information in bimodal neurons in rattlesnake optic tectum, *Science*, 213: 789–791, 1981.
39. J. Ebert, Infrared sense in snakes—Behavioural and anatomical examinations (*Crotalus atrox*, *Python regius*, *Corallus hortulanus*), Dr rer. nat. thesis, Rheinische Friedrich Wilhelms University, Bonn, Germany, 2007.
40. E. O. Gracheva et al., Molecular basis of infrared detection by snakes, *Nature*, 464: 1006–1011, 2010.
41. A. B. Sichert, P. Friedel, J. L. van Hemmen, Snake's perspective on heat: Reconstruction of input using an imperfect detection system, *Phys. Rev Lett.*, 97: 068105-1–068105-4, 2006.
42. Wikipedia resources, Infrared sensing in snakes.
43. A. B. Safer, M. S. Grace, G. J. Kemeny, Mid-infrared transmission and reflection microspectroscopy: Analysis of a novel biological imaging system: The snake infrared-imaging pit organ, Application notebook, Pike Technologies, pp. 16–18, September 2007.
44. G. Gaussorgues, *Infrared Thermography*, Chapman & Hall, London, U.K., 1994.
45. E. Y. K. Ng, R. U. Acharya, Remote-sensing infrared thermography, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 28(1): 76–83, January/February 2009.
46. FLIR Infrared Cameras, FLIR -i, -P, -T series, 2009. Available: www.flir.com
47. Fluke Thermal Infrared Cameras, Fluke Ti- series, 2009. Available: www.fluke.com
48. K. von Frisch, *The Dance Language and Orientation of Bees*, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, MA, 1967.
49. K. von Frisch, Decoding the language of the bee, *Nobel Lecture*, 76–87, 1973.
50. Wikipedia resources, Waggle dance.
51. J. Riley, The flight paths of honeybees recruited by the waggle dance, *Nature*, 435: 205–207, 2005.

52. J. Tautz, K. Rohrseitz, D. C. Sandeman, One-strided waggle dance in bees, *Nature*, 382: 32, 1996.
53. A. M. Wenner, D. L. Jhonson, Honeybees: Do they use direction and distance information provided by their dancers? *Science*, 158: 1076–1077, 1967.
54. P. H. Wells, A. M. Wenner, Do honey bees have a language? *Nature*, 241: 171–175, 1973.
55. A. M. Wenner, P. H. Wells, *Anatomy of a Controversy: The Question of a "Language" Among Bees*, Columbia University Press, New York, 1990.
56. R. D. Marco, R. Menzel, Encoding spatial information in the waggle dance, *J. Exp. Biol.*, 208: 3885–3894, 2005.
57. C. Williams, Show me the honey, *New Scientist*, 2726: 40–41, September 2009.
58. C. Grüter, M. Balbuena, W. Farina, Informational conflicts created by the waggle dance, *Proc. Biol. Sci. R. Soc.*, 275: 1321–1327, 2008.
59. K. R. Abbott, R. Dukas, Honeybees consider flower danger in their waggle dance, *Anim. Behav.*, 78: 633–635, 2009.
60. B. A. Klein et al., Sleep deprivation impairs precision of waggle dance signaling in honey bees, *PNAS*, 107: 22705–22709, 2010.
61. S. Su et al., East learns from West: Asiatic honeybees can understand dance language of European honeybees, *PLoS ONE*, 3(6): e2365, 2008.
62. J. Kennedy, R. Eberhart, Particle swarm optimization, in *Proc. IEEE Int. Conf. Neural Netw.*, Perth, WA, Australia, pp. 1942–1948, 1995.
63. G. Crina, A. Abraham, Stigmergic optimization: Inspiration, technologies and perspectives, *Stud. Comput. Intell.*, 31: 1–24, 2006.
64. D. T. Pham et al., The bees algorithm, Technical Note, Manufacturing Engineering Centre, Cardiff University, Cardiff, U.K., 2005.
65. B. Basturk, D. Karaboga, An Artificial Bee Colony (ABC) algorithm for numeric function optimization, in *Proc. IEEE Swarm Intell. Symp.*, Indianapolis, IN, 2006. Available: http://mf.erciyes.edu.tr/abc/
66. W. W. L. Au, R. R. Fay (eds.), *Hearing by Whales and Dolphins*, Springer, New York, 2000.
67. J. D. Hall, C. S. Johnson, Auditory thresholds of a killer whale, *J. Acoust. Soc. Am.*, 51: 515–517, 1971.
68. P. T. Madsen, M. Wahlberg, Recording and quantification of ultrasonic echolocation clicks from free-ranging toothed whales, *Deep-Sea Res. I*, 54: 1421–1444, 2007.
69. T. Akamatsu et al., Comparison of echolocation behaviour between coastal and riverine porpoises, *Deep-Sea Res. II*, 54: 290–297, 2007.
70. T. W. Cranford et al., Visualizing dolphin sonar signal generation using high-speed video endoscopy, *J. Acoust. Soc. Am.*, 102: 3123, 1997.
71. F. G. Wood, *Evolution and Environment*, pp. 293–324, Yale University Press, New Haven, CT, 1968.
72. O. B. Wilson, *An Introduction to the Theory and Design of Sonar Transducers*, US Government Printing Office, Washington, DC, 1985.
73. B. Mohl, M. Amundin, Sperm whale clicks: Pulse interval in clicks from a 21 m specimen, in *Sound Production in Odontocetes with Emphasis on the Harbour Porpoise, Phocena phocena*, Doctoral dissertation, Stockholm University, Stockholm, Sweden, 1991.
74. J. C. Goold, Signal processing techniques for acoustic measurement of sperm whale body lengths, *Acoust. Soc. Am.*, 100: 3431–3441, 1996.
75. H. H. A. Oelschläger, The dolphin brain: A challenge for synthetic neurobiology, *Brain Res. Bull.*, 75: 450–459, 2008.
76. M. P. Simmonds, Into the brains of whales, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 100: 103–116, 2006.
77. E. Mercado et al., Memory for recent actions in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*): Repetition of arbitrary behaviours using an abstract rule, *Anim. Learn. Behav.*, 26:

210–218, 1998.

78. E. Mercado, S. R. Green, J. N. Schneider, Understanding auditory distance estimation by humpback whales: A computational approach, *Behav. Process.*, 77: 231–242, 2008.
79. M. C. Caldwell, D. K. Caldwell, Individualized whistle contours in bottlenosed dolphins (*Tursiops truncatus*), *Science*, 207: 434–435, 1965.
80. H. E. Harley, Whistle discrimination and categorization by the Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*): A review of the signature whistle framework and a perceptual test, *Behav. Process.*, 77: 243–268, 2008.
81. R. A. Barton, Animal communication: Do dolphins have names? *Curr. Biol.*, 16(15): R598–R599, 2006.
82. R. C. Connor, Group living in whales and dolphins, in *Cetacean Societies: Field Studies of Dolphins and Whales*, pp. 199–218, The University of Chicago Press, Chicago, IL, 2000.
83. D. L. Herzing, A trail of grief, in *The Smile of the Dolphin*, Discovery Books, London, U.K., 2000.
84. C. W. Clark, Acoustic behavior in mysticete whales, in *Sensory Abilities of Cetaceans*, pp. 571–583, Plenum Press, New York, 1990.
85. D. A. Helweg et al., Humpback whale song: Our current understanding, in *Sensory Abilities of Aquatic Mammals*, pp. 459–483, Plenum Press, New York, 1992.
86. J. K. B. Ford, Call traditions and dialects of killer whales (*Ornicus orca*) in British Columbia, Doctoral dissertation, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, 1984.
87. M. Sakai et al., Laterality of flipper rubbing behaviour in wild bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*) caused by asymmetry of eye use? *Behav. Brain Res.*, 170: 204–210, 2006.
88. K. Brensing, K. Linke, D. Todt, Can dolphins heal by ultrasound? *J. Theor. Biol.*, 225: 99–105, 2003.
89. M. Lemon et al., Response of travelling bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*) to experimental approaches by a powerboat in Jervis Bay, New South Wales, Australia, *Biol. Conserv.*, 127: 363–372, 2006.
90. A. D. Foote, R. W. Osborne, A. R. Hoelzel, Whale-call response to masking boat noise, *Nature*, 428: 910, 2004.
91. M. P. Olivieri, Bio-inspired broadband SONAR technology for small UUVs, in *Proc. IEEE OCEANS Conf.*, Biloxi, MS, pp. 2135–2144, 2002.
92. R. A. Altes, Signal processing for target recognition in biosonar, *Neural Netw.*, 8(7–8): 1275–1295, 1995.
93. W. Gao, M. K. Hinders, Mobile robot sonar interpretation algorithm for distinguishing trees from poles, *Robot. Auton. Syst.*, 53: 89–98, 2005.
94. D. Ratner, P. McKerrow, Navigating an outdoor robot along continuous landmarks with ultrasonic sensing, *Robot. Auton. Syst.*, 45: 73–82, 2003.
95. M. Thomassen, E. I. Knudsen, The oilbird: Hearing and echolocation, *Science*, 204: 425–427, 1979.
96. H. A. Thomassen et al., Do Swiftlets have an ear for echolocation? The functional morphology of Swiftlets' middle ears, *Hear. Res.*, 225: 25–37, 2007.
97. C. Graff et al., Fish perform spatial pattern recognition and abstraction by exclusive use of active electrolocation, *Curr. Biol.*, 14: 818–823, 2004.
98. H. Meyer et al., Behavioral responses of weakly electric fish to complex impedance, *J. Comp. Physiol. [A]*, 145: 459–470, 1982.
99. N. W. Roberts et al., A biological quarter-wave retarder with excellent achromaticity in the visible wavelength region, *Nat. Photon.*, 3: 641–644, 2009.
100. S. Kleinlogel, A. G. White, The secret world of shrimps: Polarisation vision at its best, *PLoS ONE*, 3(5): e2190, 2008.

101. J. W. Hastings, Biological diversity, chemical mechanisms, and the evolutionary origins of bioluminescent systems, *J. Mol. Evol.*, 19(5): 309–321, 1983.
102. E. A. Widder, Bioluminescence in the ocean: Origins of biological, chemical and ecological diversity, *Science*, 328: 704–708, 2010.
103. O. Shimomura, *Bioluminescence: Chemical Principles and Methods*, World Scientific, Singapore, 2006.
104. S. Pain, What the katy did next, *New Scientist*, 2727: 44–47, September 2009.
105. D. C. Marshall, K. B. R. Hill, Versatile aggressive mimicry of cicadas by an Australian predatory katydid, *PLoS ONE*, 4(1): e4185, 2009.
106. G. Gibson, I. Russell, Flying in tune: Sexual recognition in mosquitoes, *Curr. Biol.*, 16: 1311–1316, 2006.
107. N. Ulanovsky et al., Dynamics of jamming avoidance in echolocating bats, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 271: 1467–1475, 2004.
108. W. Heiligenberg, *Principles of Electrolocation and Jamming Avoidance in Electric Fish*, Springer, Berlin, Germany, 1977.
109. M. C. Göpfert, D. Robert, Active auditory mechanics in mosquitoes, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 268: 333–339, 2001.
110. W. Xiaoyi, Y. Zhongqi, Behavioral mechanisms of parasitic wasps for searching concealed insect hosts, *Acta Ecol. Sin.*, 28(3): 1257–1269, 2008.
111. S. B. Vinson, Chemical signals used by parasitoids, *Redia*, 74(3): 15–42, 1991.
112. J. T. Lill, R. J. Marquis, R. E. Ricklefs, Host plants influence parasitism of forest caterpillars, *Nature*, 417: 170–173, 2002.
113. D. L. G. Quicke, *Parasitic Wasps*, Chapman & Hall, London, U.K., 1997.
114. G. R. Broad, D. L. Quicke, The adaptive significance of host location by vibrational sounding in parasitoid wasps, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 267: 2403–2409, 2000.
115. H. Schmitz, H. Bleckmann, M. Murtz, Infrared detection in a beetle, *Nature*, 386: 773–774, 1997.
116. S. Schütz et al., Insect antenna as a smoke detector, *Nature*, 398: 298–299, 1999.
117. A. Schmitz, A. Sehrbrock, H. Schmitz, The analysis of the mechanosensory origin of the infrared sensilla in *Melanophila acuminata* (Coleoptera; Buprestidae) adduces new insight into the transduction mechanism, *Anthr. Struct. Dev.*, 36: 291–303, 2007.
118. M. Lacher, S. Steltenkamp, Pyrophilous Jewel Beetle as model for a microtechnological infrared sensors, Report: Center of Advanced European Studies and Research, 2010. Available: www.caesar.de
119. R. D. Quinn, R. E. Ritzmann, Construction of a hexapod robot with cockroach kinematics benefits both robotics and biology, *Connect. Sci.*, 10(3–4): 239–254, 1998.
120. F. Delcomyn, M. E. Nelson, Architectures for a biomimetic hexapod robot, *Robot. Auton. Syst.*, 30: 5–15, 2000.
121. J. T. Watson et al., Control of obstacle climbing in the cockroach, *Blaberus disoidalis*, I. Kinematics, *J. Comp. Physiol. A*, 188: 39–53, 2002.
122. P. Arena et al., Climbing obstacles via bio-inspired CNN-CPG and adaptive attitude control, *Proc. IEEE Symp. Circuits Syst.*, 5: 5214–5217, 2005.
123. K. Muneoka, M. Han, D. M. Gardiner, Regrowing human limbs, *Sci. Am.*, 36–43, April 2008.
124. M. Han et al., Limb regeneration in higher vertebrates: Developing a roadmap, *Anat. Rec. Part B: New Anat.*, 287B(1): 14–24, 2005.
125. P. A. Tsonis, *Limb Regeneration*, Cambridge University Press, New York, 1996.
126. B. Holldobler, E. O. Wilson, *The Ants*, Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, MA, 1990.
127. D. E. Jackson, F. L. Ratnieks, Communication in ants, *Curr. Biol.*, 16(15): R570–R574, 2006.
128. S. Goss et al., Self-organized shortcuts in the Argentine ant, *Naturwissenschaften*, 76(12): 579–581, 1989.

129. P. D'Ettorre, J. Heinze, Sociobiology of slave-making ants, *Acta Ethol.*, 3(2): 67–82, 2001.
130. M. Dorigo, Optimization, learning and natural algorithms, PhD thesis, Politecnico di Milano, Italy, 1992.
131. M. Dorigo, T. Stützle, *Ant Colony Optimization*, MIT Press, Cambridge, MA, 2004.
132. M. Dorigo, V. Maniezzo, A. Colorni, Ant system: Optimization by a colony of cooperating agents, *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern. Part B*, 26(2): 29–41, 1996.
133. L. Gammaitoni et al., Stochastic resonance, *Rev. Mod. Phys.*, 70(1): 224–287, 1998.
134. P. Hänggi, Stochastic resonance in biology, *ChemPhysChem*, 3: 285–290, 2002.
135. D. F. Russel, L. A. Wilkens, F. Moss, Use of behavioural stochastic resonance by paddle fish for feeding, *Nature*, 402: 291–294, 1999.
136. W. Bird, Dragonfly wings hold the key to solving windy problem, *NewScientist*, 19, January 2011.

第2章 用于长波生物传感的DNA衍生结构的物理特性与建模

Alexei Bykhovski 和 Dwight Woolard 著
杜立萍 陈星 译

2.1 引言

本章将主要讨论生物分子元件的物理特性与建模，首先需要精确地解释基于DNA的生物分子开关（Biological Molecule Switches，BMS），它可用于组装构建更大的DNA纳米支架结构，开发太赫兹（THz）和远红外（IR）敏感的生物传感智能材料。用于确定分子功能的理论研究对研制太赫兹/远红外（THz/IR）敏感材料非常重要，本章也将对其进行论述。由于许多生物和化学分子在远红外和太赫兹频段（3.0～0.03mm）具有独特的光谱指纹结构，因而对太赫兹和远红外信号敏感的合成的DNA衍生体结构有重大的研究意义。然而，很多实际问题如信号弱、可辨别的特征有限、对环境因素十分敏感等，导致了太赫兹/远红外光谱在实际中不能被有效应用，这促使人们开发新型的智能材料，从而通过电子/光子转换实现将纳米尺度的信息转变为宏观尺度的信息。因此，本章旨在探索对长波范围生物传感应用具有重要价值的新型光谱传感DNA衍生体系结构[1]。此外，这些智能材料可以用于研制仿生抗体（如具有捕获能力的结构）和仿生受体（能够捕获并显现的结构），对于基于识别的检测技术和将来的医学应用（如开发合成疫苗）具有重要意义[2]。

2.2 半导体性质的生物兼容界面

在未来开发功能性及传感性的生物有机器件，涉及传统电子材料和结构以及生物体的接口交互问题。最近在生物分子的谐振传感方面，这种接口问题就需要被充分考虑[3]。谐振远红外光谱是一项用于生物分子表征的常用技术。通过实验和计算的方法，DNA、RNA和蛋白质的太赫兹谱的低频部分得到了积极的研究。目前为止，生物材料的检测与鉴定方面的研究已经取得了很大进展，并在科学和技术领域引起了越来越多的关注。在大部分实验和理论工作中，相比于脱水粉末状态或薄膜状态，已经考虑了生物分子在溶液中的膨胀量。然而，一些因素常常会改变和/或降低有用序列信息（比如结构），如统计因素、几何因素、环境因素等，

它们会降低DNA/RNA目标分子光谱特征收集的可靠性及可重复性。这些问题促使人们研究寻找替代的方法，试图实现从单个或少数几个生物分子中提取长波段光谱信息。

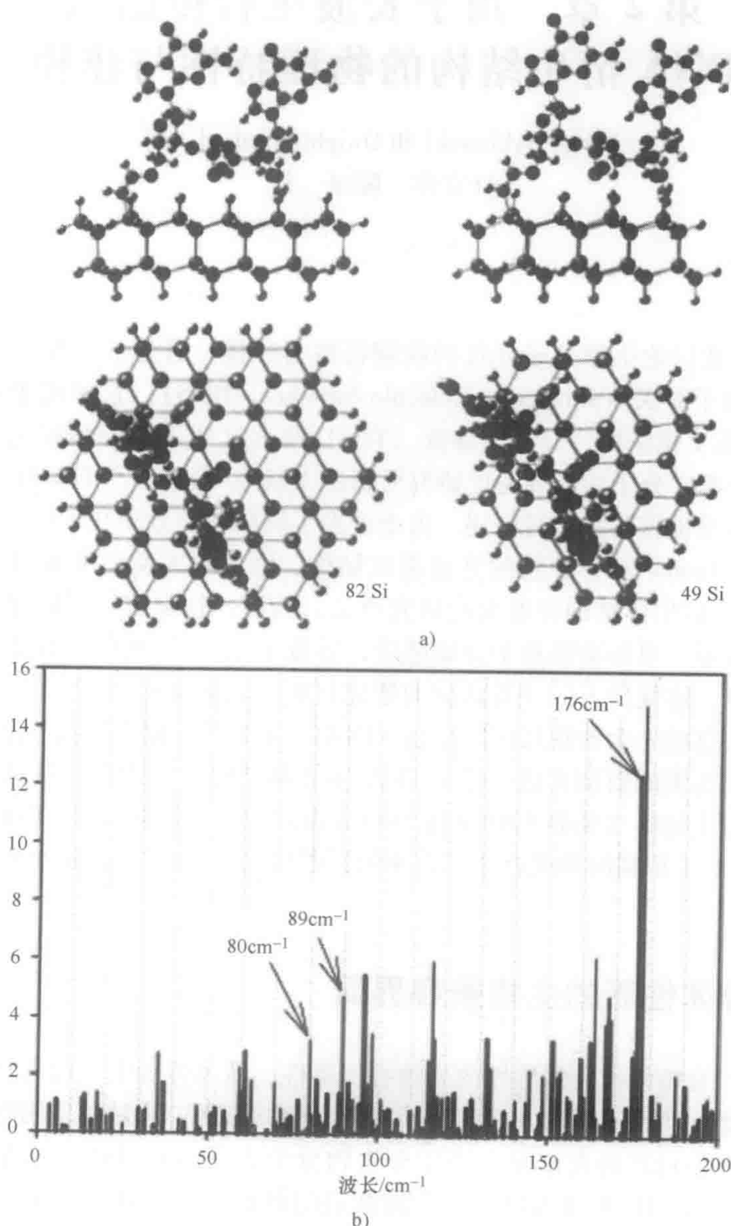


图2-1 两种复合结构dGG/Si82和dGG/Si49的模拟结果

a) dGG/Si82（左）和dGG/Si49（右）的结构照片 b) dGG/Si82（黑色）和dGG/Si49（灰色）在200cm^{-1}以下的光吸收谱

最近报道了一个潜在的可用于超低浓度生物分子检测的替代方法[4]。在这个传感器的设计理念中，一个已知的单链 DNA 被结合在硅纳米探针上，对其施加太赫兹照射以诱发光子的振荡，并直接以电子电流的方式被检测到。为实现超灵敏地检测任何类别的 DNA，需要分析结合在纳米基底上的 DNA 特征。目前，相比于溶液中 DNA 的动力学和光谱特征，人们对结合在半导体基底上的 DNA 特性知之甚少。为添补这一研究空缺，最近研究人员通过 $(CH)_2$ 连接分子将脱氧鸟苷（dG）化学连接到具有氢末端的硅纳米簇上，对脱氧鸟苷（dG）第一次进行了原理研究[3]。这项研究利用不同类型的硅表面结构模型，并且用量子力学（Quantum Mechanics，QM）的分子描述来获得一个或两个 dG 残基。确切地说，是建立了一个模型来描述两个不同的 dG 残基在横向（沿着纳米点表面）的连接所形成的单链 DNA 分子。纳米尺寸的四层硅量子点（quantum dot，q-dot）结构中包含的硅原子数目不等，最少 49 个，最多 82 个。第一原理的仿真是在价电子基础和有效核势（Effective Core Potentials，ECP）上进行的。其中，对于每一个在特定硅纳米点上结合有指定 DNA 链的分子系统，所有原子都在无制约条件的情况下进行几何优化，以确定出其最终结构，而光谱吸收信息是应用正常模式分析推演得出的。特别是通过改变 DNA 链的长度以及纳米点（nano-dot）的尺寸或形状可以获得硅表面稳定的 dG 结构。这些仿真研究为 DNA 链与硅纳米点复合系统的整体动力学研究以及它们在太赫兹/远红外频段的选择性活跃吸收模式的研究提供了新的视角。此外，这些研究还表明，识别化学结合有纳米点的 DNA 链的太赫兹光谱特征标志是有可能的，这些特征标志本质上是与纳米点的具体几何特征无关的。例如，图 2-1 是两个 dG 残基（dGG）分别结合在含 82 个硅原子（Si82）和含 49 个硅原子（Si49）的硅量子点上的仿真结果。图 2-1a 是两种复合结构的侧面和俯视结构图，左边是大一点的 dGG/Si82，右边的是小一点的 dGG/Si49。图 2-1b 比较了 dGG/Si82 和 dGG/Si49 两种结构在 6THz 以下的光吸收谱。从图中可以容易地确定不同尺寸量子点对应的特征吸收谱线（如 dGG/Si49 在 $80cm^{-1}$ 和 $89cm^{-1}$ 处有两条特征谱线），但是也有与量子点尺寸无关的谱线（如在 $176cm^{-1}$ 处）。这些结果对于研究 DNA 衍生体系结构在长波段的生物传感非常重要。特别是，这些结果显示了为提高并拓展目标 DNA 链太赫兹光谱特征标志的收集能力，利用高度复杂的 DNA 纳米支架结构构建目标 DNA 衍生物是可行的。下一节中将讨论如何使用生物体系结构提高并放大 DNA 分子中可用的太赫兹谱特征。

2.3　基于光诱发转变的新型生物体系结构

尽管研究表明长波光谱分析有潜力用于检测和表征生物材料与试剂，但是实际上太赫兹谱特征分析很难应用于宏观生物样品，因为很多因素会改变或掩盖原本就很微弱的谱特征，比如结构或几何效应、外部环境影响等，并且与某种特定样品自

然状态（如基态）相关的可用光谱特征数目非常有限（约小于100）[5]。这些问题促进了人们对新型生物结构体系的研究，以用于积极地控制目标生物分子在纳米尺度的结构特征，并且精确地提取它们在太赫兹吸收光谱上的特征信息[7]。在这里，首要目标是构建人为设计的纳米支架，从而允许使用外部刺激（如基于光激发）将目标分子激发至尽可能多的亚稳态（即展出多组太赫兹谱特征），实现多态光谱检测（提高信息量以用于鉴定与表征）。第二个目标是使用这些纳米支架构建高度有序的系统（如使目标分子可以像晶体结构一样有序排列），以显著提高目标分子相关的光吸收值，或者使用新型光电换能器件有效提取目标分子的太赫兹谱特性（如介电响应）。同时这些生物结构还有望提供足够小尺寸的测量孔径（约光谱波长数量级的大小）用于传统的光谱表征；如果未来能够确定一个新型的纳米接口，那么微型纳米支架系统的灵敏度和分辨能力甚至还能够被提高。

目前我们研究小组[1]正考虑构建的一种新型生物结构，涉及THz/IR敏感智能材料的分子设计，能被用于生物和化学危险试剂的检测。具体的目标是确定一种可切换的分子元件，当把这种分子元件整合进较大的DNA纳米支架结构时，可以利用新颖的功能范式对太赫兹谱或红外谱电子或光子材料的特性进行预测。这项研究同时考虑了有机分子开关（Organic Molecular Switches，OMS）和生物分子开关（Biological Molecular Switches，BMS）。这些分子开关都可用于设计基于DNA的纳米支架结构，以实现对特定目标分子相关光谱信息的新型转导。值得一提的是，这些智能材料类范式既可用于检测某些外部分子试剂的暴露事件（即通过结合或粘结作用），又可用于提取与特定分子相关的一些纳米结构信息（如组成、动力学、结构），而这些特定的分子就是生物构架结构的自身（例如，某些情况这些BMS由基因材料组成）。

智能材料可以利用DNA的折叠结构[6,7]或一般的DNA模序纳米支架构建，这些分子可以组成有序的分子功能。图2-2是一个应用DNA折叠结构实现THz/IR智能材料系统的示例。首先，图2-2a是一个假设的DNA单元结构，这个结构跨越三维坐标空间，DNA单元结构的每一面都由一个DNA折叠盒子组成，其中设计了一个小窗用于整合一个转换分子。其次，图2-2b说明了怎样用图2-2a中的DNA结构单元组合成一个二维结构（如通过DNA折叠结构中预先设计好的接合点，或通过使用二维的DNA模序结构），这个二维结构的整体介电张量受到整合入小窗中的转换分子的强烈影响。同时也要注意，尽管这些结构是一种新颖的想法，但是绝对不是幻想，因为目前正活跃进行的自组装技术已经能够生产出这种类型的实体结构。图2-2c所示的DNA小盒和图2-2d所示的DNA小盒链展示了这些架构概念下的第一个纳米支架原型。这些结构设计与这里进行的讨论是有相关性的，因为如果选择DNA衍生物作为生物分子开关（BMS），那么有可能通过材料对电光传输（幅度和相位）的修饰作用从而提取出DNA的吸收谱信息。更进一步地说，如果使用的DNA衍生物能够被光激发至多种不同的亚稳态，那么就有大量的光谱特征

信息用于识别和表征相关基因序列信息。后续章节将阐述在这类传感应用中确定和分析基于 DNA 的生物分子开关（如二苯乙烯- DNA 复合物）有用性的理论问题。

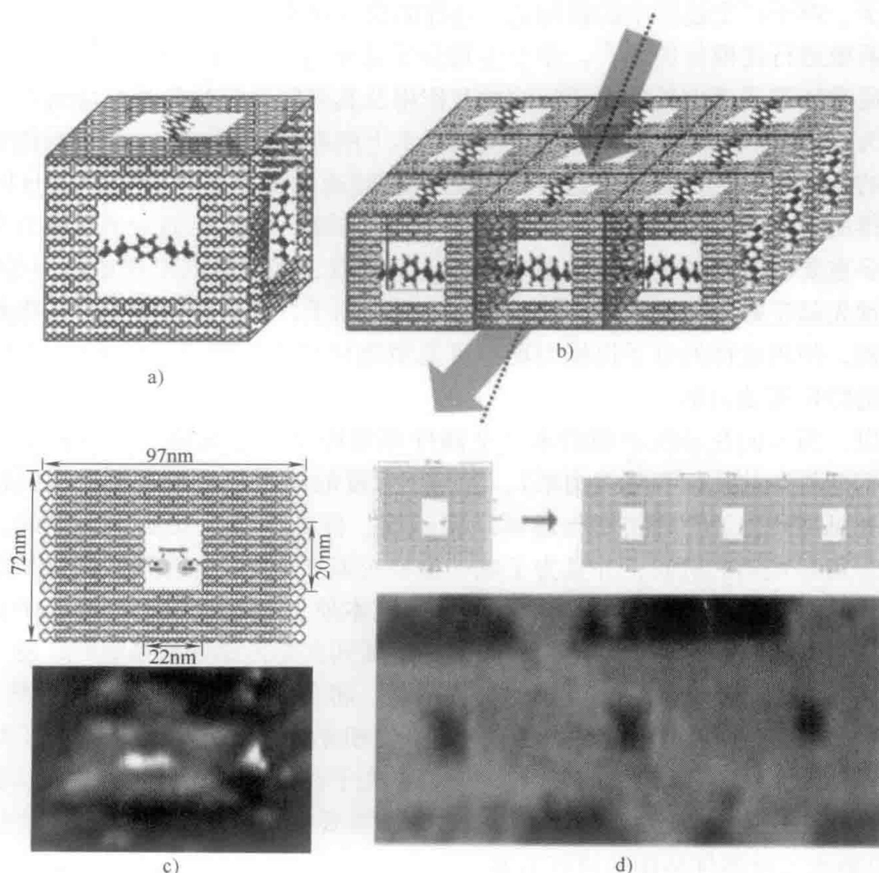


图 2-2　a）跨越 3 个坐标空间的 DNA 单元结构　b）使用 a）中的结构单元构建的智能材料，具有可测量的光吸收谱和反射谱　c）一个使用生物素/亲和素分子设计的实际为尺寸 97×72nm 的 DNA 折叠小盒（上），以及这个组装结构的原子力显微镜图像（下）　d）使用 c）中的结构设计的线性阵列（上）及其自组装阵列的原子力显微镜图像（下）

2.4　二苯乙烯衍生物/DNA 复合物的混合建模

2.4.1　背景

不论是分子机械（Molecular Mechanical，MM）还是第一性原理（或称为从头计算 ab-initio），QM 方法学都活跃地应用于纳米尺度现象学及与纳米结构相关的研究中，研究对象包括有机的和生物的分子。尤其是关于分子结构、分子动力学以及

相关作用（也包括远红外和太赫兹谱的吸收和发射）的仿真研究通常都需要应用 ab-initio 模型。然而，对于新纳米技术概念的研究是为了寻找和识别在纳米级电子、光子、声子产生过程中的新功能，这样的研究通常会对非常大而复杂的生物有机分子系统进行建模与仿真[3]。单个生物分子甚至也可以由成千上万个原子组成。而且，通常还需要考虑局部原子间的相互作用及其可能引起的化学反应所产生的影响。因为在仿真时涉及太多的原子，所以基本上所有的 QM 方法（即包括像紧密结合这样的参数化方法）在解决这样复杂的问题时通常都是不可行的，而且同样的原因使得所有的第一原理性方法非常昂贵。另一方面，经验性的分子机械力学不能解决很多重要的问题，包括电子态改变、化学反应、化学键的形成或断裂等问题。而且，预先确定好的分子机械力场仅仅依靠局部原子，并且其有效电荷不依赖于分子的结构，使用这样的分子机械力场不可能精确且完全地模拟一些生物-有机纳米复合物的结构和动力学。

所以，当人们在寻找新型纳米尺度器件和架构时（这些构架是结合了有机或生物结构的复杂的几何和功能构架），在分子尺度的建模与仿真方面就遇到很多难题。尤其是高质量的物理仿真与建模（精确度、保真度等）是必不可少的，它是为了初步理解基础的机制，并且为了成功地研究基于有机/生物分子结构和功能的特殊生物-电子应用[5]。而且，因为一些研究在本质上会需要使用传统电子材料或器件与新型有机或生物系统的接口，因此在发展到实际传感器和系统时，随着尺寸与复杂性不断增加将会有更加复杂的计算问题。将不同理论（如 QM 和 MM 方法）相结合的方法可能有助于理解在复杂的生物-有机纳米结构中的电子、原子结构以及光致作用。因此，确定在纳米尺度的电子、光子和声子过程中获得的新功能需要仿真工具将 MM 和 QM 技术成功合并。为此，需要探索使用复合理论方法描述生物-有机纳米尺度器件结构的可行方案。

二苯乙烯功能化的生物-分子结构有潜力成为未来单个器件和集成阵列的传感元件。前期研究表明，二苯乙烯衍生物在很多应用领域都有潜在的用途，尤其是生物纳米传感器。例如，基于二苯乙烯衍生物研制的化学反应蓝色荧光光学传感器，在特定的蛋白环境中会发出强烈的荧光[9]。另一个例子是在合成 DNA 结构中发现的，当 G 碱基和经过修饰的 Z 碱基相遇时，可观察到二苯乙烯衍生物的荧光淬灭效应[10]。本章参考文献［11］探索使用 QM/MM 复合建模与仿真技术描述复杂的生物-分子共价结合结构，如顶端修饰三甲基苯乙烯甲酰胺（Trimethoxystilbene Carboxamide，TMS）的双链 DNA 片段。TMS 是一种著名的二苯乙烯衍生物，各种 TMS 修饰的单链 DNA 片段也已经被广泛研究。由于单链和双链 DNA 在生物传感方面发挥着重要作用，所以研究得较多。二苯乙烯修饰的 DNA 分子被视为首个候选分子，可以整合成新型的纳米尺度传感结构。研究 DNA 的结构及其序列类型与光谱吸收（如在太赫兹、红外、紫外区段）之间的相关性，可以为活动模式（即光致转变）在检测和鉴定方面的潜在应用提供了很多信息。在本章参考文献［11］

中，对于每一个被选定的结合有 TMS 的 DNA 分子系统来说，在没有限制的情况下对所有原子进行几何优化，以确定最终结构。而正常模式的分析推演被用于获取光谱吸收信息。时间依赖的 Hartree-Fork（Time-Dependent Hartree-Fork，TDHF）和时间依赖密度泛函理论（Time-Dependent Density Functional Theory，TDDFT）被用于推导复合系统的电子状态和光致转变效应。对于 TMS 修饰的单链 DNA，使用著名的 AM1 方法进行了半经验 QM/第一性原理的复合仿真用来描述分子中 DNA 的部分，该方法能从半经验表达式中确定各种分子的能量，其参数是专门针对 DNA 的原子组成确定的，如 H、C、O、P、N。应用 HF 逼近对结合到核苷酸上的 TMS 部分进行建模。本章参考文献［11］详细地对 DNA 链和 TMS 复合系统的电子结构和动力学进行了仿真研究，并研究了其在太赫兹和远红外频段的电子转换以及光活跃吸收模式。这些研究表明，识别标记有 TMS 的特定 DNA 链的太赫兹光谱特征是有可能实现的。这项研究还表明，光致转变可能是鉴定 DNA 序列的一个有用工具。此外，由于经过 TMS 修饰的 TGCGCA 的两种预测结构与核磁共振（Nuclear Magnetic Resonance，NMR㊀）数据是一致的，所以 QM/MM 复合方法是一个有价值的理论研究工具，可以用于研究和设计基于生物-有机结构中电子、光子、声子过程的新型传感器。

2.4.2　分子-机械研究

尽管 MM 建模技术有着明显的不足（如不能提供激发态信息），但是它们在估计基本分子结构方面非常有用，而且还能对小分子系统和大分子系统相关的静态和动态现象提供近似的见解。分子机械确实被广泛用于多原子/甚至包含成百上千个原子的分子系统的仿真。同时，它通常还用于生成 QM/MM 复合仿真输入参数的先决条件。MM 仿真取决于分子机械力场，而分子机械力场可以有效地描述原子之间的共价作用、范德华力以及库仑力的相互作用。依据预定的化学键类型，每个原子都有特定的力学特征。单个力的类型可能都对整个力场有贡献，如长距离的静电作用、范德华力、共价键拉伸、键角、扭转等。Amber 仿真包中提供的力场模型已被证实能很好地描述包括核酸和蛋白在内的生物系统[14-18]。同时要重点指出，有效分子机械力的精确特性高度依赖于整个分子系统。例如，使用 Amber 对一般的有机分子（碳水化合物除外）进行建模需要用户指定额外的力场参数才能获得精确的结果。很多非标准核酸结构也被排除于 Amber 文库之外，如磷酸基团被质子化的核酸。除了这些一般的限制外，Amber 力场模型非常适用于这里讨论的 TMS-DNA 分子，并且 Amber 产生的结果为下一节中 QM/MM 复合研究奠定了重要的物理基础[11]。

㊀ 核磁共振（NMR）是一种磁场中磁核吸收（非零自旋状态）和辐射电磁能的作用。

2.4.3　QM/MM 复合研究

前期研究结果[11]已经清晰地表明 TMS 分子对于 TMS-DNA 类复合结构的构象、光谱吸收以及稳定性方面具有重要影响。前期基于分子机械 MM 的研究确实表明当二苯乙烯类衍生物与单链或双链 DNA 化学连接时，二苯乙烯衍生物有很多可识别的结构特征，这决定了整个分子的诸多性质。因此，当人们从传统观点看待这些分子机制时（化合物结构中半分离的成分或片段决定整个分子的特性），很自然地就能确定物理建模问题的融合。更具体地说，这类情况表明，当人们有兴趣预测化合物分子的构象或动力学时，对于该问题结构性拆分调用应该在物理上是可以接受的。特别是，人们可以应用一种 QM/MM 混合建模方法，其中“被动”的部分（即主要接受影响）由不可预测其电子效应的 MM 技术来表征，而“主动”的部分（即主要执行响应）则由基于第一性原理的 QM 方法来处理。这种混合建模方法允许人们同时研究 TMS-DNA 复合物的电子结构以及原子运动。

图 2-3 是一个关于 TMS 复合拆分的简单示例。在这里，考虑对 TMS 分子两种构象的建模任务，其中唯一的改变是顶端碳环与底部碳环的 180°的翻转（参见图 2-3a）。更具体地说，在此示例中，最初指向左侧一个双键（参见图 2-3a 左图）进行了翻转，或者说围绕下面一个键进行旋转，使得它最终指向右侧（参见图 2-3a 右图）。在这种情况下，进行拆分可能是有用的（参见图 2-3b），其中分子中旋转键上方的部分（即在图 2-3b 的右侧部分）主要使用 QM 方法处理，而旋转键下方的部分（即在图 2-3b 的左侧所示）主要通过 MM 技术进行处理。要注意的是，QM 和 MM 组成部分的最佳选择将取决于分子的哪部分主要影响构象的改变，而在下文对整个 TMS-DNA 的问题进行讨论时，如何做出这种选择（或猜测）将变得更加简单明了。另外，由于混合模拟的方法对于 QM 部分（即图 2-3b 中的球体所示）如何纳入总分子势能（见下面的讨论）将需要进行独立评估，所以同时计算 MM 和 QM 的解对该分子的拆分将是必要的，其中分子左端的断键是通过添加氢原子而达到饱和的（参见图 2-3c）。

这些研究中使用的混合 QM/MM 计算机仿真，其中代表整个相互作用分子区域中一小部分的活性位点（即结合几个碱基的 TMS 分子），是在使用 HF 或 DFT 方法得到的 QM 假设水平上进行考虑的。激发态是通过 TD HF 或 DFT 获得的，而系统的其余部分（即双链或者单链 DNA 片段）则利用 MM 力场或半经验量子力学进行描述。在研究这些 TMS-DNA 的偶联结构时，常使用本章参考文献［18］中所述的分割方法（即 ONIOM）。然后使用基于高斯函数的方法来计算优化的结构及相关能量。此过程包括在较低的假设水平上对组合结构的能量进行计算，以及同时在较高和较低的假设水平上对活性位点进行建模。这里，两个活性位点的计算的差值与整体结构的结果一起共同确定整体能量平衡（即从整体结构的 MM 建模结果中减去活性位点的 MM 建模结果，再加上活性位点的 QM 建模结果）。因此，活性 TMS 部

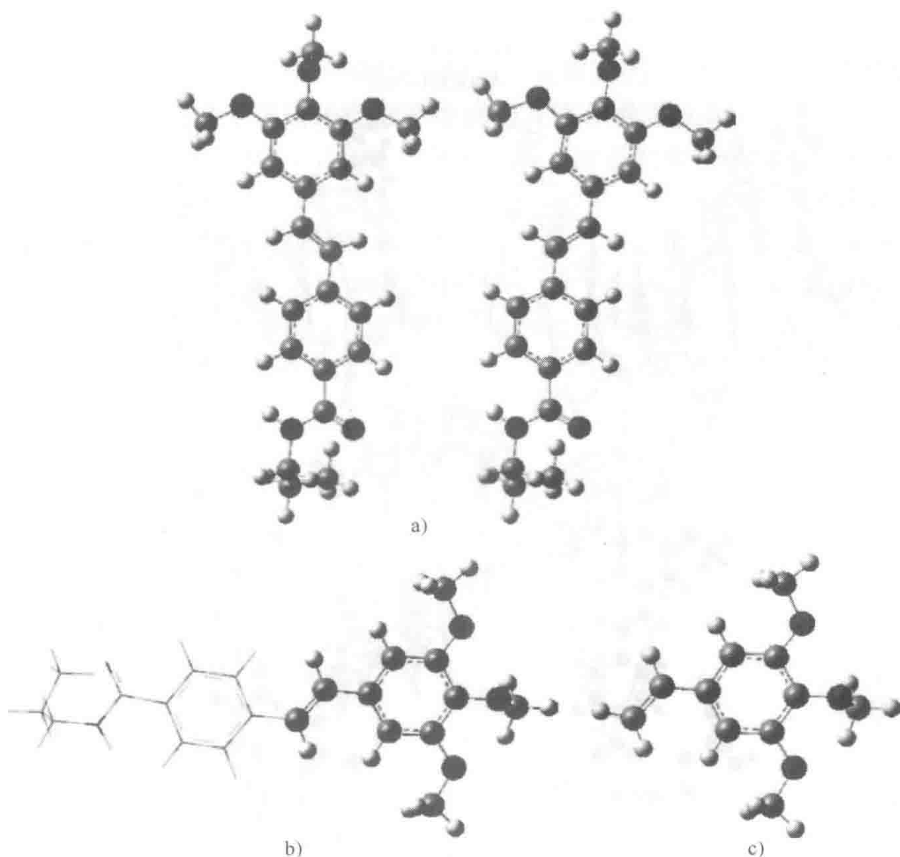


图 2-3　一个 TMS 分子拆分的例子

a）TMS 的两种构象，它们区别只是在碳链中的上方碳环与下方碳环有 180°翻转（即左侧构象与右侧构象的比较） b）是 a）中旋转键的拆分，其中上部（即 b）中右侧所示）主要由通过 QM 方法处理，下部（即 b）中左侧所示）主要由 MM 技术处理 c）QM 分子拆分（即 a）中上半部分和 b）中右侧的部分）中连接键使用氢原子饱和，以使得 TMS 分子的这一部分都能利用 MM 和 QM 进行模拟

分利用更加准确的 QM 原理进行表征，而整体结构（包括被动部分）首先由计算效率更高的 MM 原理进行处理，然后进行 TMS 组成部分的双重计算处理。请注意，在共价键两端进行分区是必需的，所以连接原子必须被用于包裹断裂的化学键，同时也用于确定较小的活性位点分子（如类似于图 2-3c 中所做的那样）。在所有仿真中，氢原子作为连接原子。在目前进行的研究中，假设只有价电子参与所有化学键的形成是合理的。在 HF 和 DFT 仿真中都使用了 Stevens/Basch/Krauss ECP 分裂价键的原理[19,20]。此外，一种远程和 VDW 校正的混合 DFT 函数被用于解释电子间相互作用[21,22]。

对称结构 $(\text{TMS-TGCGCA})_2$（每条 DNA 链都连接 TMS 分子）的混合 DFT/MM 建模研究也许可以表明，可能存在至少两种稳定的构象（参见图 2-4）。开始阶段

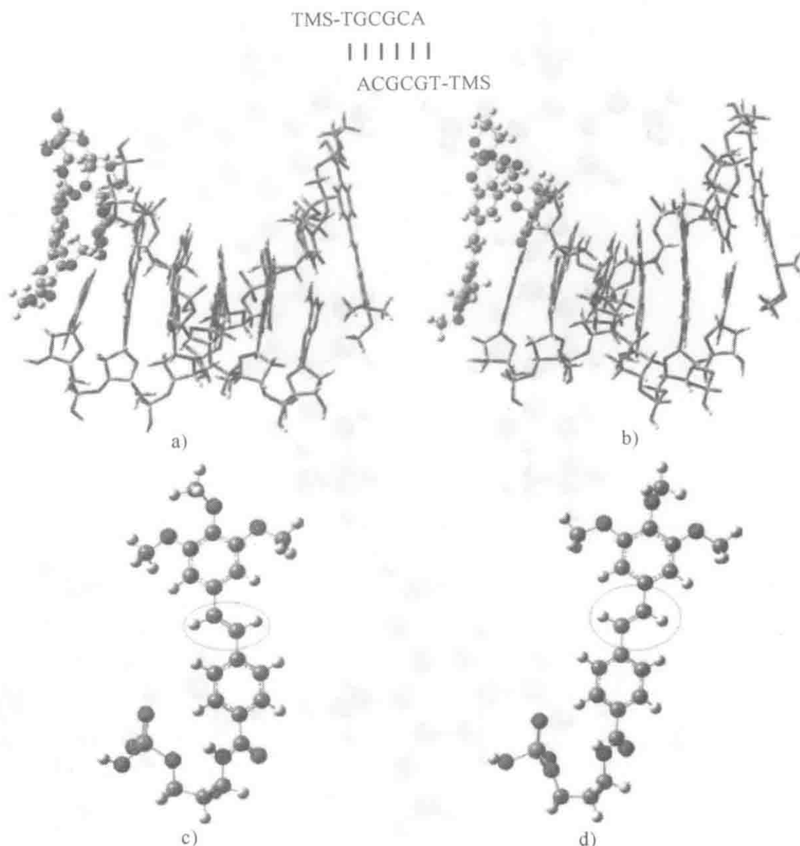


图2-4 （上）双链 TMS-DNA 结构（TMS-TGCGCA)$_2$ 的两个 DFT/MM 预测构象。a）构象Ⅰ和 b）构象Ⅱ。对于每个构象，彩色标记的圆球代表仅用 DFT 建模模拟的结构部分，彩色管状结构代表仅由 MM 建模描述的结构部分。（底部）a）和 b）图中所示（TMS-TGCGCA)$_2$ 的 TMS 部分的独立视图。这里两个 TMS 亚结构的区别是碳链中尾端碳环（图中上面的碳环）相对于下一个碳环（图中下面的碳环）有 180°的翻转，其中 c）图表示碳环翻转到 a）中分子的左侧，d）图表示碳环翻转到 b）中分子的右侧

的拆分仿真中活性位点仅包括 TMS 和第一碱基（即活性位点分子是 TMS-T)，因为 TMS 的结构与图 2-3 中讨论的分子类似，因此可以被期望表现为类似的环形翻转，与碱基对无关。两种构象的共同特征为二苯乙烯衍生物中的两个—OCH_3（甲氧基）与互补 DNA 链中脱氧核糖核苷的—CH_2（亚甲基）之间的接近程度（参见图 2-4a 和 b)。正如预期一样，这两个预测构象的主要区别是 TMS 环形结构 180°翻转（见图 2-4c 和 d)。其中，向左环形翻转的构象（即图 2-4c）能量稍低。此前，研究者还使用核磁共振（NMR）对连接 TMS 的 TGCGCA 双链进行实验研究与

制备[13]。得出的结论是，在 1H NMR 结构谱中观察到的二组信号是因为相对于相邻碱基的二苯乙烯有两个不同转向而产生的。在本章参考文献［13］中，作者推导得出的结构性细节中包括了二苯乙烯环形系统主要及次要构象之间的 180°翻转。因此，本章参考文献［11］中混合 DFT/MM 建模结果与基于 NMR 的推导结果非常一致。研究两种构象之间的转换时首先冻结环形翻转的扭转，然后通过内部坐标系的其余部分来优化结构。图 2-5a 所示为扭转 90°时（大致一半）（位于 QM 区）的瞬态结构。值得注意的是，TMS 尾端的甲氧基和互补 DNA 链之间的接近度依然保

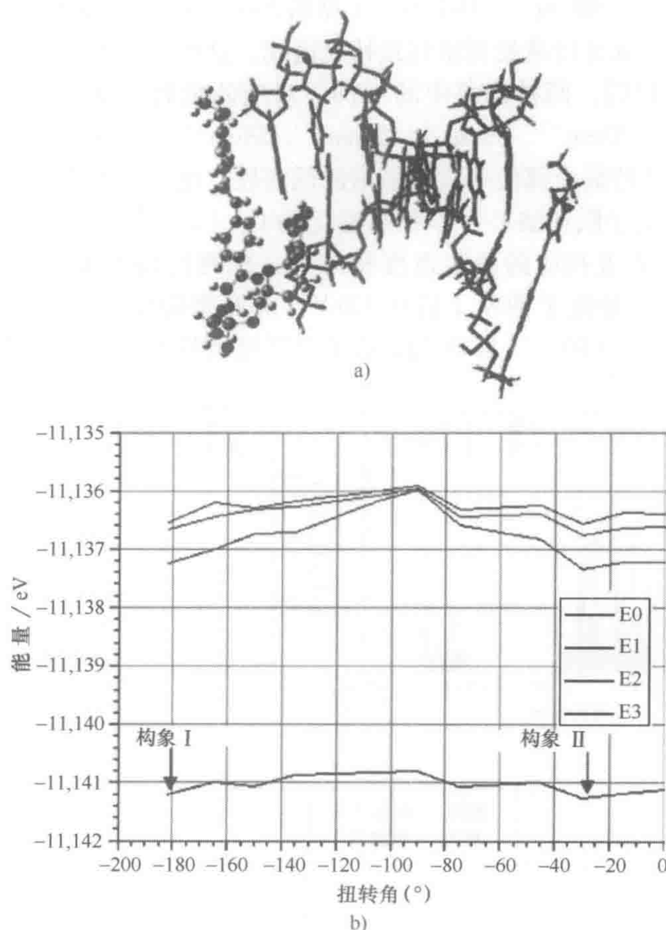


图 2-5　a）DFT/MM 预测的瞬态结构，对应图 2-4 中所示构象 I 和 II 之间切换时 90° 的扭转角度（位于 QM 区域）（大致扭转一半）。TMS 的尾端含氧官能团和第二条未连接 TMS 的 DNA 链之间的接近程度将被保留。同时，这个扭转第一条 DNA 链的 T 碱基被转至后面。b）对图 2-4 的 TDDFT/MM 预测的结构优化能量与扭力曲线（位于 QM 区域）。对应的构象 I 和 II 的最小值用黑色箭头高亮表示。基态和前三个激发态为系统的 QM 部分而绘制

持着，第一 DNA 链的 T 碱基被转至后面以允许该转变过程的发生。图 2-5b 绘出了图 2-4 中 TDDFT/MM 预测的结构的优化能量相对于扭力的关系曲线（在 QM 区域之内）。对应于构象Ⅰ和Ⅱ的最小值用黑色箭头高亮显示。只有基态能量水平和最前面的三个激发态是对系统的 QM 部分所绘制的。因为预期的翻转势垒是低的，所以这种转变可以通过热效应来激活。图 2-6 为这两种构象绘制预测的振动吸收光谱，对应对称 $(TMS\text{-}TGCGCA)_2$ 结构的电子基态。图 2-6a 中的整个光谱表明了两种构象之间有许多相似之处。然而，仔细分析太赫兹频段对应的频域，在 $-67cm^{-1}$、$82cm^{-1}$、$90cm^{-1}$、$100cm^{-1}$（见图 2-6b 和 c）以及本章参考文献［11］中提到的 $280cm^{-1}$ 处可以清楚观察到独特光谱线。这些光谱吸收特性可以归因于扭力振动和键角。最后，两种构象中的一种所对应的独有光谱特征可以在 $10cm^{-1}$、$12cm^{-1}$、$27cm^{-1}$、$33cm^{-1}$、$39cm^{-1}$、$54cm^{-1}$、$58cm^{-1}$、$65cm^{-1}$、$68cm^{-1}$ 确定（见图 2-6b），而这些特征全部位于太赫兹谱的低频段。此外，本章参考文献［11］给出了六个最低的电子跃迁结果（即状态标记为 0，1，...，6），这个结果与两种构象（Ⅰ和Ⅱ）以及相应的振荡强度相对应。预测的构象Ⅱ从状态 0 跃迁至状态 6 的能量要高于并强于构象Ⅰ近 0.13eV。对Ⅱ型构象来说，预测的 0-1 的跃迁也要强于Ⅰ型构象 19%。因此光谱结果和跃迁特性都表明了两种构象之间存在

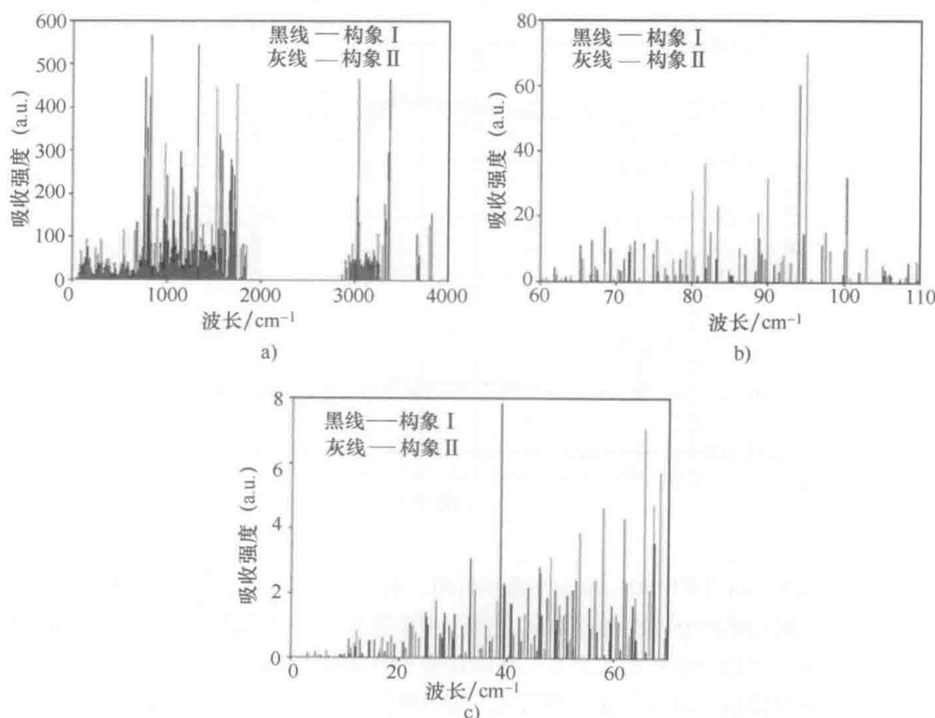


图 2-6 a）图 2-4 所示的两种构象的整个吸收光谱 b）频率范围为 2.0 ~ 3.5THz 的吸收光谱 c）频率低于 2.1THz 的吸收光谱

电势差异。图 2-4 所示的两种构象都对应反式 TMS。然而，$(TMS-TGCGCA)_2$ 的顺式-反式构象也是通过 DFT/MM 分析来预测的。在这种情况下，一种 TMS 为顺式构象（即顶端的 TMS 分子垂直于 DNA 链），而另一种为反式（即底部 TMS 分子对齐 DNA 链）。另外该分子还存在一种具有稍低能量的全顺式构象。还有人对连接有双链 DNA 的 TMS 进行了研究，即 $TMS-(TGCGCA)_2$。由于没有确切的实验数据去推断出之前例子中提到的一个大致稳定的构象，所以初步的仿真使用物理精确度低但计算效率更高的混合 HF/MM 模型，获得了图 2-7 中所示的两种构象。仿真中的活性位点由结合有单个 T 碱基的 TMS 分子（或者称为 TMS-T）组成。图 2-7a 和 b 中所示的结果表明两种构象的主要区别是和连接双链 DNA 的 TMS 分子方向有关，也就是说，图 2-7a 所示的结果是和末端碱基对 T-A 对齐的 TMS，而图 2-7b 所示的结果是与双链 DNA 骨架对齐的 TMS。DFT/MM 建模使用相同活性位点拆分以及扩展活性位点拆分的方法证实了这两种结果的准确性，其中使用了与 TMS 结合位点相邻的前三个碱基（即 TMS-TGC）。这些结果表明 TMS 与双链 DNA 分子之间的构象保持着相同的基本定性方向。使用几个属于 TMS 分子的可行坐标系进行仿真的结果表明，TMS 分子和 DNA 之间相关化学键扭力坐标系的改变对于识别两种最低能量构象之间的能量空间途径可能是有用的，图 2-7a 和 b 中示出了一般的几何形状。图 2-7c 的能量图描述了基态和几个激发态下构象的能量空间途径，这是以 TMS-T 为活性位点从基于混合 DFT/MM 的仿真中得到的。特别是，基态、第一、第二、第九电子态的能量分布是一个关于 TMS 和 DNA 之间扭转角的函数。这清楚地表明，在两个稳定构象之间沿着单一扭转坐标变化的所有能量分布存在着一个显著的势垒。这意味着需要其他的坐标空间中的变化才能实现两个稳定的构象位置之间的光致转变（即大约 75°和 -185°），这个已在图 2-7c 中用箭头高亮显示。需要注意的是，确定复杂分子的能量-空间转换途径是一项重大的挑战，本小组为解决这一问题而开发的计算方法工作将在 2.4 节讨论。虽然目前基于光的转换方法是欠缺的，但 $TMS-(TGCGCA)_2$ 可作为一个很好的候选生物分子开关，因为它的两个稳定构象在 IR-THz 频段（见图 2-7d）以及 THz 频段（见图 2-7e），这些频段的光谱吸收结果都表明各自的光谱指纹有着实质性的差异[11]。需要注意的是，THz 频率的谱线展宽通常约为 $0.5cm^{-1}$[21]，大多数 THz 的吸收谱线可以被检测到。因此，这可能是一个重大的机遇，利用二苯乙烯-DNA 复合物多个构象的光谱吸收特征来推断出 DNA 片段的碱基序列。

这些结果共同表明，第一性原理和 DFT 混合的 QM/MM 方法有助于了解复杂的生物有机系统的电子和原子结构以及光诱导的相互作用。特别是，使用这些仿真技术成功地推导出 $(TMS-TGCGCA)_2$ 的两个不同低能量构象，末端不同方向上连有碱基对的二苯乙烯环分子系统的仿真结果与 NMR 实验的数据是相一致的。此外，该方法能够预测全顺式以及顺式-反式构象，以及非对称结构的两个不同构象，如只连接一个 TMS 的双链 TGCGCA，即 $TMS-(TGCGCA)_2$。经预测，碱基对组成和

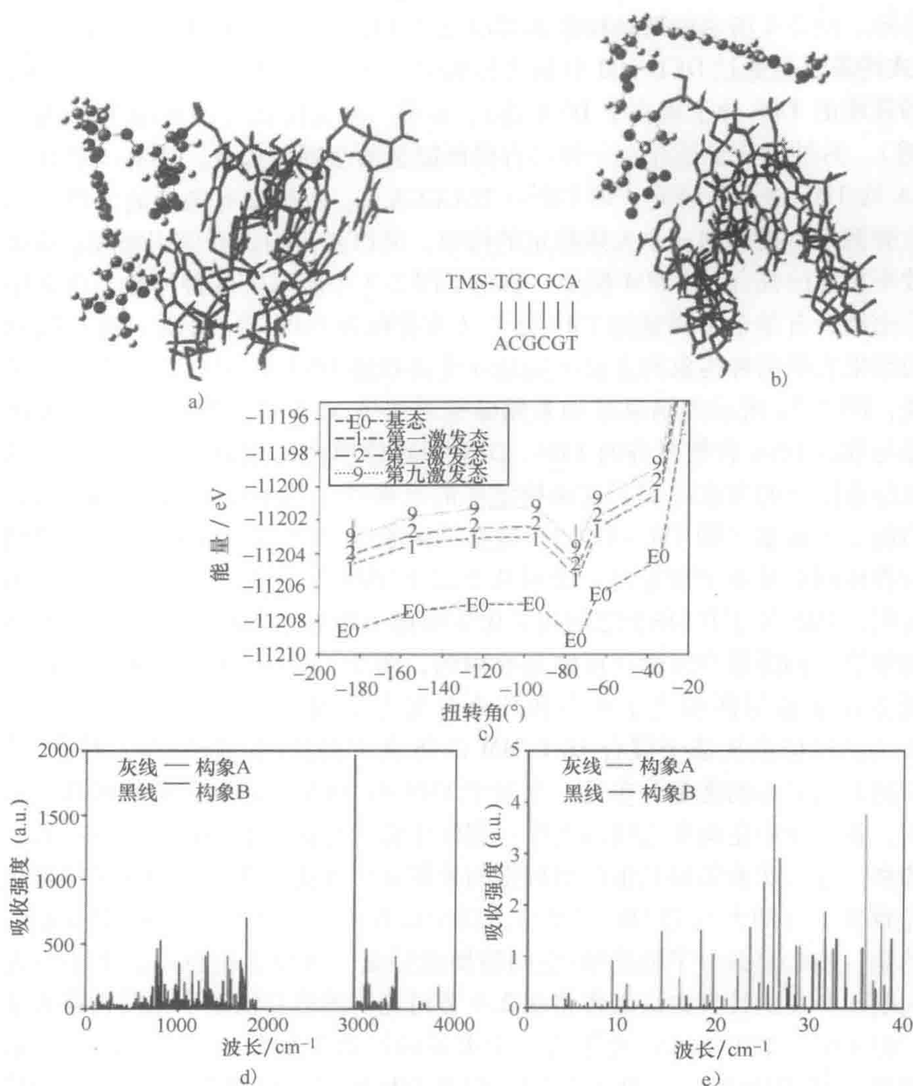


图 2-7 （顶部）一端与 TMS 连接的双链 DNA 片段 TGCGCA 从混合 HF/MM 模型预测得到的两种构象

a）TMS 链与 T-A 碱基对末端对齐 b）TMS 链与双链 DNA 的骨架对齐（中部）［TMS-TGCGCA 分子与扭转角的基态、第一、第二、第九状态的能量扫描分布（来自混合的 DFT/MM 建模）］ c）两个稳定的构象用箭头突出显示，其中 a）在左边，b）在右边。（底部）DFT/MM 预测的每种构象吸收光谱 d）显示 THz-IR 频段 e）显示 THz 频段

构象的差异都会影响振动吸收光谱，尤其是在 THz 频段，而且碱基对组成和构象的差异性在电子跃迁的构象依赖和序列依赖之间的转变中也会得到体现。因此，该研究表明二苯乙烯衍生物在研究合成 DNA 衍生物方面是有用的，可以方便地鉴定相关碱基对序列的光谱特性。更确切地说，这个研究表明二苯乙烯-DNA 偶联物提

供了一类可切换的光谱特性，这将对基于 THz、甚至可能基于 IR 的检测和识别是非常有用的。如本章参考文献［5］中讨论的那样，可利用光诱导相互作用以及 THz 频谱特征提取分子的结构和动力学信息，这些性质在开发高级生物体系结构时显得尤为重要。下一节将讨论，怎样应用同样的建模技术辅助成分分子（例如，生物素）的独立实验分析，这些成分分子对于成功构建 2.3 节中讨论的新型生物体系结构是必需的。2.6 节将总结讨论用于推衍光诱导能量空间途径的新型算法的开发。

2.5　聚乙烯矩阵中活性分子的特性研究

如前所述，长波光谱传感应用中，新型生物体系结构的自组装需要将活性分子掺入纳米支架中（如图 2-2 所示的 DNA 盒），这些纳米支架反过来将被用于创建大型分子矩阵和超分子组装体。这些功能聚合物组分（如二苯乙烯-DNA 生物分子开关）的组装过程需要使用其他的连接分子（如生物素/亲和素蛋白），以促进形成分子结构。因此，了解这些单个分子组分的动力学及其对更大的纳米结构的后续影响是非常重要的[3]。生物素是一种重要的活性分子，它有望在基于 DNA 的纳米结构分子组装中发挥关键性作用。生物素的特性尤为重要，因为众所周知它是具有光学活性的，可以对基于 DNA 纳米结构的分子开关的功能产生强烈影响，例如，DNA 折叠。因此，了解单个生物素以及含有生物素的分子化合物的基本动力学是非常重要的。幸运的是，如聚乙烯（Polyethylene，PE）之类的材料可以形成非键合（氢键）的材料基体，长波长的辐射是可以透过的，因此，如果能够准确地预测嵌入其中的分子与 PE 超级结构之间的相互作用，那么这种材料可以作为重要的实验工具来研究嵌入其中的准隔离分子的分子动力学。所以，研究这些类型的活性生物分子嵌入 PE 矩阵中对 THz 光谱的影响是非常重要的。

在最近的研究中，PE 被选为基质来研究活性生物分子或有机分子。这种材料在 THz 频段的吸收很弱，被广泛应用于光谱技术中[23]。（C_2H_4）聚合链排布在晶格中。PE 的品质取决于加工过程。本研究重点关注具有很少分支的高密度聚乙烯（high-density polyethylene，HDPE）。在有分支的情况下，主链上结合有侧链，正常 CH_2 基团被取代为 CH 基团，这样就产生了一个额外的化合价。因此，高密度聚乙烯（HDPE）的结构是接近理想的 PE 晶体晶格的。对 PE 板中的几个原子结构进行了模拟，这种 PE 板的原子结构适合融入混合有 ab-initio/MM 结构的模型中。在所有的结构模型中，斜方晶系 PE 晶格的对称性被用于产生起始的原子排布。PEⅡ被模仿了，这意味着所有的高分子链末端都是甲基末端基团（—CH_3 或—Me）。而且在这个过程中没有考虑到晶格缺陷，以及预计到与活性分子嵌入有关的缺陷。此前，使用专门开发的 MM 力场在理论上获得了 PE 晶格的振动和光吸收谱特征[23,25]。在这项工作中，各种用途的力场都被运用到 MM 部分的模拟中，如通用力场（Universal Force Field，

UFF）和 Amber 力场。使用 DFT/MM 方法对 PE 的结构建模获得 PE 的 THz-IR 光吸收光谱，与本章参考文献［23］中所报告的光谱线非常一致。

生物素是一种柔性的生物活性分子，具有几个独特的低 THz 光谱特征[26]。它是一种维生素辅酶，在生物反应中作为催化剂，其生物活性被用于生物化学传感[27]。使用简谐近似和非简谐修正对生物素进行了 HF ab-initio 和 DFT 模拟。具体来说，通过摄动理论在第一性原理的理论架构中，对生物素原子位移进行了第三和第四阶非简谐修正和谐波振动状态的数值计算[28]。图 2-8a 中，用 HF/6-311G（2d，d，p）获得的集成线强度的结果连同在低温（4.2K）观察到的吸收峰位置（来自本章参考文献［26］）一起绘制在 THz 谱上。简谐近似的预测线（见图2-8a 中的实线）与实验观测到的值很一致，特别是在 43cm^{-1}（1.3THz）附近的一个最强谱线，次强谱线在 94cm^{-1}（2.8THz）附近，接下来为 33cm^{-1}（1THz）和 20cm^{-1}（0.53THz）附近。但并不是所有实验观测到的谱线都可以得到解释，因为观测得到的谱线数目（见图 2-8a 的黑点）多于理论预测的谱线。使用非简谐修正（图 2-8a 中的虚线）没有使谱线的位置发生很大的改变。使用或不使用非简谐修正，观察到的谱线都比预测的要多。为了进一步探讨这一问题，使用原子中心密度矩阵传播（Atom Centered Density Matrix Propagation，ADMP）分子动力学模型对生物素的第一性原理分子动力学（Molecular Dynamical，MD）进行模拟，其中 ADMP 分子动力学模型能量守恒[29]。在这些 MD 仿真中使用了 Stevens/Basch/Krauss ECP 分裂价原理[21]。此外，考虑到电子-电子相互作用，使用了远程和 VDW 校正的混合 DFT 函数[22]。在 ADMP 方法中，基础函数可以被认为是沿经典原子核坐标的“旅行”。作为 ADMP 仿真的结果，生物素的原子轨迹、速度和低温（约 4K）偶极矩的时间历程可以在 15ps 内获得，时间步长为 1fs。在每一步，使用波函数对偶极矩进行量子机械计算，波函数依赖于原子的位置，所以电学和机械的非简谐振动都被考虑在其中。在模拟过程中能量守恒，而相对能量变化在 2×10^{-7}量级。通过使用平衡的偶极矩波动和光吸收截面之间的关系，在线性响应理论的框架内对吸收光谱进行计算[30]。在这种方法中，总的吸收强度与功率谱成正比，功率谱用偶极矩在直角坐标系内以分量傅里叶变换的平方和表示。图 2-8b 中，仿真的生物素分子在直角坐标系上表示出来。较低 THz 的频谱部分（0~6THz 或 0~200cm^{-1}）的总强度（黑线）和直角坐标分量（绿色、红色和蓝色）一起绘制在了图 2-8c 中。值得注意的是，最显著的贡献来自偶极矩（红色）在 30~35 和 140cm^{-1}附近的Y-分量，其对应于沿碳链的方向（参见图 2-8b）。将图 2-8c 中的总强度（红色虚线）的低 THz 光谱和相对应的吸收线（黑色）一起绘制在图2-8d中，吸收线是通过计算生物素的优化结构得到的，以 ADMP 方法使用相同的 DFT 为基础进行谐波逼近。通过比较可以清楚地看到，生物素的谐波频谱产生一个整体合理的 THz 指纹。大多数主线得到很好的重现，除了位于 143cm^{-1}处 ADMP 的结果。在这里，谐波近似产生一条相对于 ADMP 的移位线，导致了位于 128cm^{-1}处的较低频率。因此，

ADMP 仿真印证了谐波结果，同时也预测了在低于 150cm⁻¹段仅有 5 条吸收线。这里检测的生物素是被嵌入在 HDPE 中的[26]。为了研究在理论上嵌入的效果，使用了 QM/MM 方法。具体来说，第一性原理 QM 方法和 DFT 与 MM 经验描述结合使用，可以在很宽的频率范围（THz-UV）对 PE 中的生物素进行大规模原子光谱建模。该系统最重要的部分（即腔体中的生物素）使用第一性原理 QM 或 DFT 进行描述。在这种情况下，PE 链要么只在 MM 的区域，要么在 QM 区域，其中在系统的 MM 和 QM 部分之间没有加入任何连接原子[28]。使用这种方法，可以为开发的结构模型计算能量并优化几何形状使能量达到最小。原子振动和吸收光谱都是通过谐波近似得到的。同时可使用 TD DFT 研究激发的电子态。优化过程分两步：一步是 MM 步骤，它优化生物素在 PE 矩阵中的位置；另一步是混合优化步骤。在第二步中，在 QM 和只有 MM 的区域（层）进行结构分区，并获得结构的平衡坐标。然后用谐波逼近法分析平衡结构的原子振动，并且计算谱线强度。图 2-9 中是一个

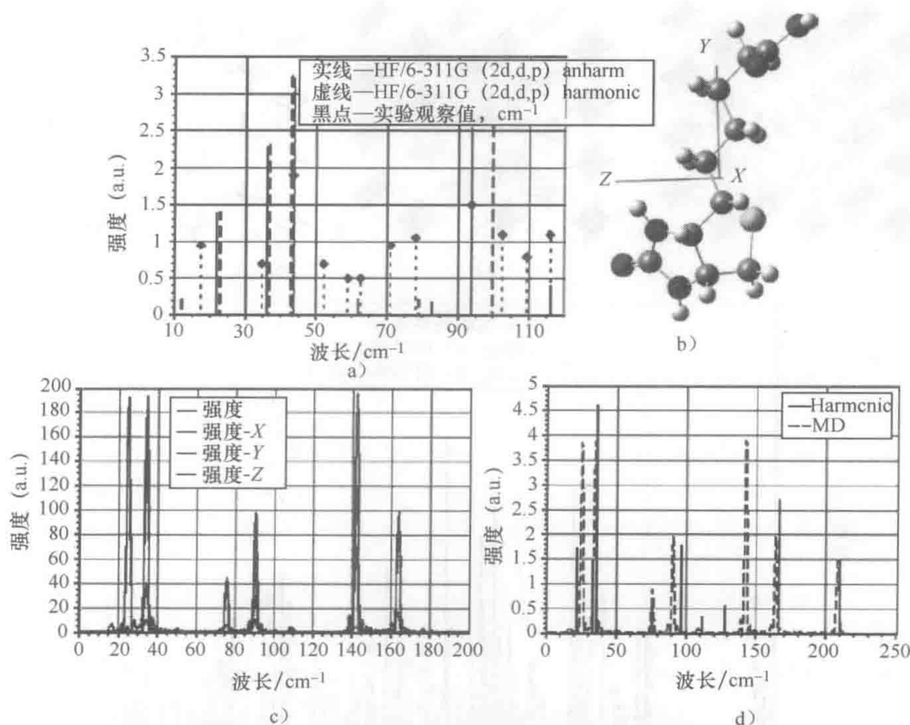


图 2-8　a）生物素的 THz 吸收光谱：谐波（实线）；非谐波（虚线）；本章参考文献［23］中报道的 4.2K 实验观测数据（黑点）。采用 HF/6-311G（2D，D，P）理论[25]。b）MD 模拟得到的生物素结构。c）基于 DFT 的 MD 仿真获得的生物素低 THz 光谱。黑线是整个频谱，浅灰色和深灰色线分别是偶极矩在直角坐标系的贡献分量。d）虚线是基于 DFT 的分子动力学（MD）仿真得出的生物素低 THz 的吸收光谱，黑线代表在相同密度函数和基础上，基于 DFT 的能量最小化以谐波逼近方式得出的生物素低 THz 的吸收光谱

研究嵌入 PE 矩阵（球形和管形）的生物素分子（球形）结构的例子。在这里，管形代表仅有 MM 的区域。在图 2-9a 中，QM 区域包括了周围的 PE 链。在特定的情况下，固定 MM 区域，以便在结构优化过程中只允许 ab-initio 原子移动。图 2-9c 是有腔体但是没有生物素分子的 PE 优化结果。

图 2-9d 是整个结构的低 THz 吸收光谱。其中，深灰色线代表理论值，b31yp/UFF，对应图 2-9a 的模型，浅灰色线对应图 2-9b 的模型，黑点是本章参考文献［23］中报道的在 4.2K 时的观察结果。该仿真中应用了 Steven/Basch/Krauss ECP 分裂价原理[21]。其他低 THz 线对应生物素和 PE 的原子振动，并且反映生物素和 PE 腔之间的 THz 耦合。虽然没有计算线宽，但利用扩展 QM 模型仿真得到的 HDPE 中生物素的理论频谱与 4.2K 时在 15 ~ 120cm^{-1}范围内的实验观察值非常一致。

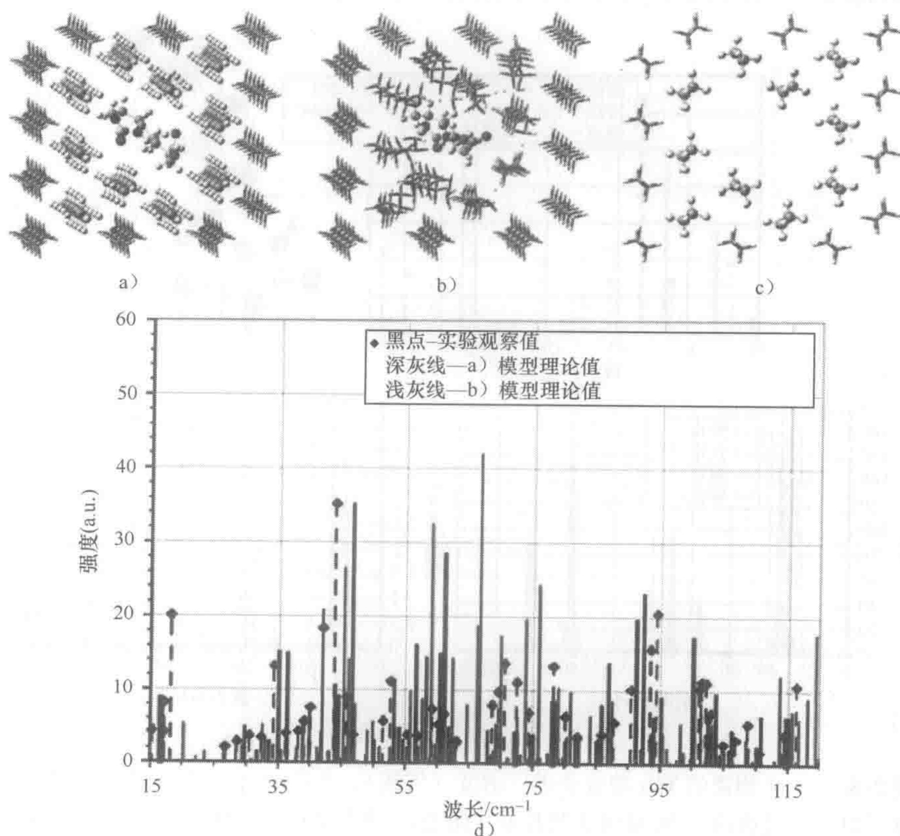


图 2-9　位于 PE 矩阵内部腔体中的生物素模拟结果，测试例子包括 a）扩展的 QM 区域，b）仅有生物素的 QM 区域，及 c）有腔的 PE。球形代表 QM 区域的原子，管形代表 MM 区域的原子。d）生物素-PE 结构的低 THz 吸收光谱。a）中模型的理论值（深灰色线），b）中模型的理论值（浅灰色线）和本章参考文献［23］报道的在 4.2K 时实验观测值（黑点）

图2-10a是PE中的生物素和PE空腔在低于7 THz频段中QM/MM预测的THz吸收光谱，虚线对应图2-9a的模型，而黑线对应图2-9c中的模型。从中可以观察到生物素对整体THz吸收谱的主要贡献。图2-10b是PE中的生物素（点线）及孤立的生物素分子（虚线）在广谱（THz-IR）上的共振吸收谱线的预测值。请注意，除了在大约3000cm^{-1}处PE的C-H伸展模式（黑色箭头），光谱中的主要谱线

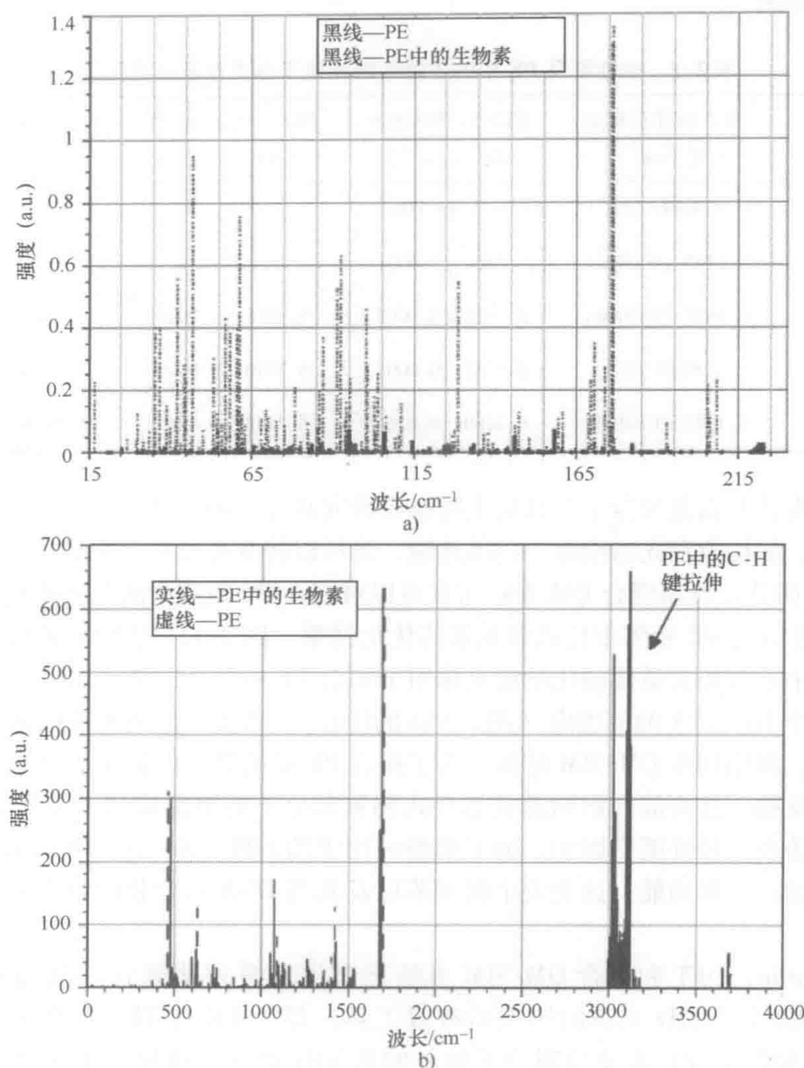


图2-10 a）7THz以下的预测THz吸收光谱。实线是图2-9a所示的PE中生物素，黑线表示图2-9c所示的有腔PE。b）PE中生物素（实线）和单分子的生物素（虚线）的预测谐振吸收光谱。除了大约3000cm^{-1}附近发生PE的C-H键拉伸模式，两者光谱特征非常相似

是完全一致的。表2-1给出了生物素和PE中的生物素（对应图2-9a和b中的模型）的最低的5个非禁带（$i=1, 2, 3, 4$和7）电子激发态（及跃迁强度）的预测。预测得到的跃迁能量变化表明，在PE中的生物素和孤立的生物素存在构象差异。特别是，经预测，PE的存在引起谱线向更高的能量方向偏移了37meV，同时跃迁强度降低了42%。跃迁能量在其他方面的差异表明PE腔对生物素的光谱能产生显著的影响。

表2-1 生物素及PE中的生物素预测电子激发态及跃迁强度

E（i）	图2-9a中的模型/eV（cm^{-1}）	图2-9b中的模型/eV（cm^{-1}）	图2-9a中的生物素/eV（cm^{-1}）	单纯生物素/eV（cm^{-1}）
E（1）	4.9646（0）	5.1343（0）	5.0558（0）	5.1120（0）
E（2）	5.1145（0.0004）	5.2460（0.0001）	5.1282（0）	5.1377（0）
E（3）	5.3657（0.0008）	5.3918（0.0005）	5.3575（0.0005）	5.3867（0.0005）
E（4）	5.6819（0）	5.9151（0.0005）	5.7490（0.0001）	5.7200（0.0003）
E（7）	6.1983（0.0165）	6.2480（0.0268）	6.2158（0.0240）	6.1616（0.0234）

研究人员对偶氮苯分子及其衍生物也有研究兴趣，因为其分子的性质是依赖于光激发的，如构象和光谱吸收。具体地说，光可以使其构象在顺式和反式之间进行切换[31]。因此，使用混合QM/MM仿真可以对嵌入PE矩阵中的偶氮苯进行仿真研究。图2-11a是PE矩阵中反式偶氮苯的优化结果。图2-11b是偶氮苯详细的模拟结构。其中不需要实质性的化学键重排用于拟合PE中的反式偶氮苯。变形区域位于偶氮苯中10～12A的范围内（图2-11a的中心）。然而，偶氮苯被束缚在PE中。另一方面，根据初步QM/MM结果，为了拟合PE中的顺式偶氮苯必须进行实质性的化学键重排。这可能会影响激发态反式偶氮苯分子的弛豫机制，因此会对其顺-反式光开关及传感性能有影响。为了明确可用于功能性DNA衍生体系结构的生物分子开关的结构和功能，这类关于偶氮苯以及其与DNA结合物的研究在未来还将进行下去。

Ab-initio，DFT和混合QM/MM方法已被证明是评估聚合物基质对如生物素这类生物分子THz光谱的影响的有效工具。尽管PE在THz几乎是完全透明的，但在生物素/PE系统预测到了额外的低THz谱线，这反映了生物素和周边PE腔之间的动态相互作用。模拟预测的结果与实验数据非常一致。而且，根据初步QM/MM结果，反式偶氮苯可以被嵌入PE矩阵中，这会改变它的光开关和传感特性。PE中偶氮苯的顺反光致异构现象是一个正在不断研究中的方向。

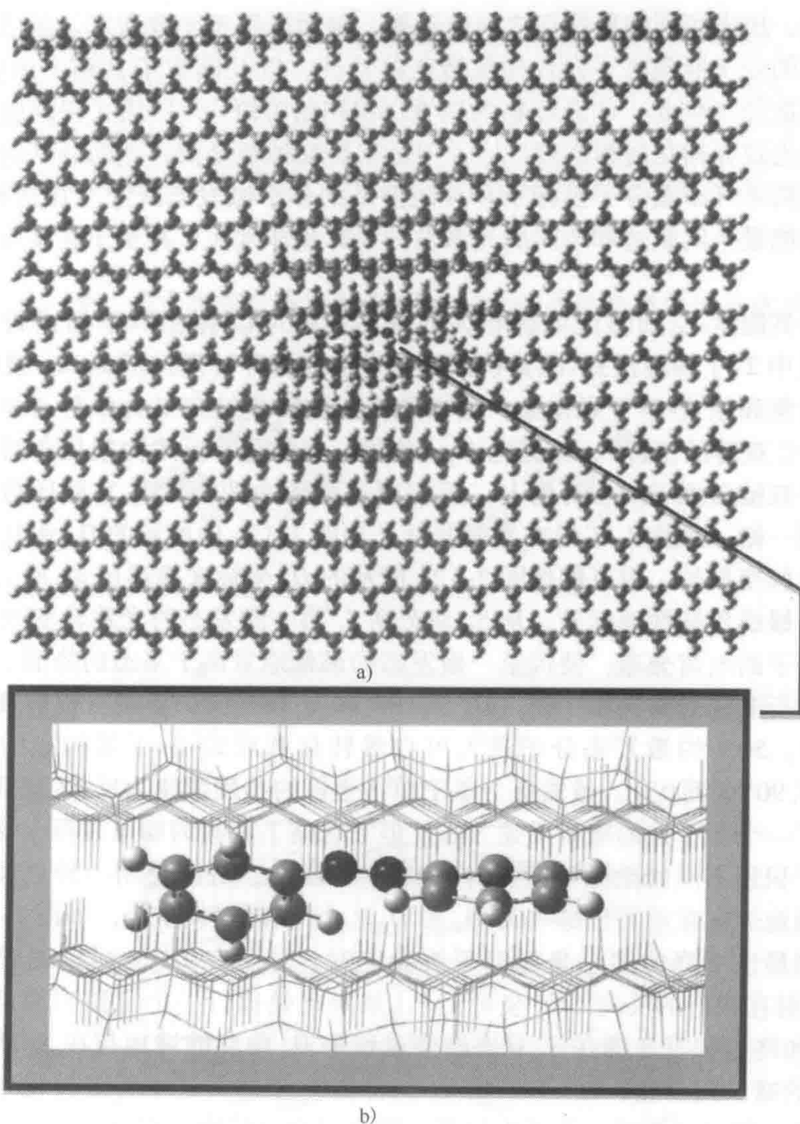


图 2-11　PE 矩阵中的偶氮苯。a）整个模型结构的图示，b）详细展示了偶氮苯（球形）和 PE（链状）的混合 QM/MM 模型。注意这些模拟，处理偶氮苯分子使用 QM，PE 的处理使用 MM

2.6　多维分子坐标空间的光致转变

一旦确定了基于 DNA 的生物分子开关，其具有多个稳定构象状态并有不同的太赫兹（THz）和/或远红外（far-IR）光谱特征，那么就有必要确定其能量-空间

转换途径，用来实现构象状态之间的转换，继而应用于光致激发。虽然已知几种相对较小的分子展现出了光致构象转变的特性，以及确定了其相关的简单能量-空间转换途径（例如，哺乳动物的视觉过程初始阶段由11-顺式视网膜到全反式视网膜的光致异构化过程实现[32]），但是当研究稍微复杂一点的分子时，转变轨迹的研究离不开多重分子坐标系和可能涉及的多个激发态跃迁。在这种情况下，用于确定能量空间轨迹和所需的光激发的计算量非常大，甚至于在实际上是难以处理的。

与这类能量-空间转变问题相关的基本问题可以通过2-丁烯进行很好的说明[6]，其中2-丁烯在反式-顺式构象之间发生光诱导转换。图2-12a说明了反式-2-丁烯构象和顺式-2-丁烯构象，两构象之间的转换被定义为单分子坐标的旋转（关于C-C双键的扭转），标记为D_5。值得一提的是，反式构象是指两个CH_3官能团位于双键碳原子的相对侧上，而在顺式构象中两个CH_3官能团位于双键碳原子的同一侧。虽然2-丁烯在光激发时（如图2-12a中所示的D_5和D_8）是适合于多个坐标变换的，但可能按图2-12b所示的D_5坐标来描述反式-顺式变换是最简单的。绿线象征性地标出，从S_0基态到S_1第一激发态的光致转变改变了反式-2-丁烯分子的电荷分布，使得第一激发态的最低能量高于基态的势能。因此，分子会先进行非辐射的构象变化（D_5从180°转至90°），随后进行辐射衰减（即从S_1到S_0），50%的激发态分子进入可自然转化到顺式-2-丁烯构象的能级位置（即D_5从90°变到0°）。虽然这个基于单一坐标的物理图像为反式-顺式构象的改变提供了一个基于光的准确描述方法，但它忽略了其间的动态过程，这个动态过程可用于识别不同的坐标-空间转换途径。事实上，可以使用一种更强大的分析方法精确地表征在动态坐标（即D_5和D_8）上同样的转化[33]，如图2-12c所示。图中，当最快下降的多个坐标演变被确定时，分子在D_8坐标也表现出了变化（这也映射在相应的反向CH_3坐标上），如果此处执行一个完整的周期，可使得D_8初值和终值相等（即在S_1状态转变过程中D_8角度的增加与在S_0状态转变时D_8角度的减少完全相匹配）。虽然D_8坐标在2-丁烯的这个特定转化中被认为是不相关的，但它说明了一个基本问题，即在多个坐标能量空间分析中定义生物分子开关是至关重要的。

研究者目前正在积极开发新的仿真工具，能够利用高维坐标空间变换的丰富内容，同时结合多个频域和/或时域的光泵来确定目标生物分子开关已知的（和未知的）稳定状态之间的复杂开关途径。由于这是一个非常具有挑战性的量子化学问题，预计这将需要新型的仿真工具，将QM/MM混合建模与有效优化算法通过适当的接口相结合，实现人为的复杂分子内光诱导转化的分析。计算量及潜在的探索机会都在关于相对简单的二苯乙烯分子的探索性研究中进行了说明，这种分子已作为基于DNA生物分子开关的重要诱导开关组件也进行了讨论。要注意的是，这些特殊的研究尝试着从二苯乙烯的已知基态构象（即顺式二苯乙烯）

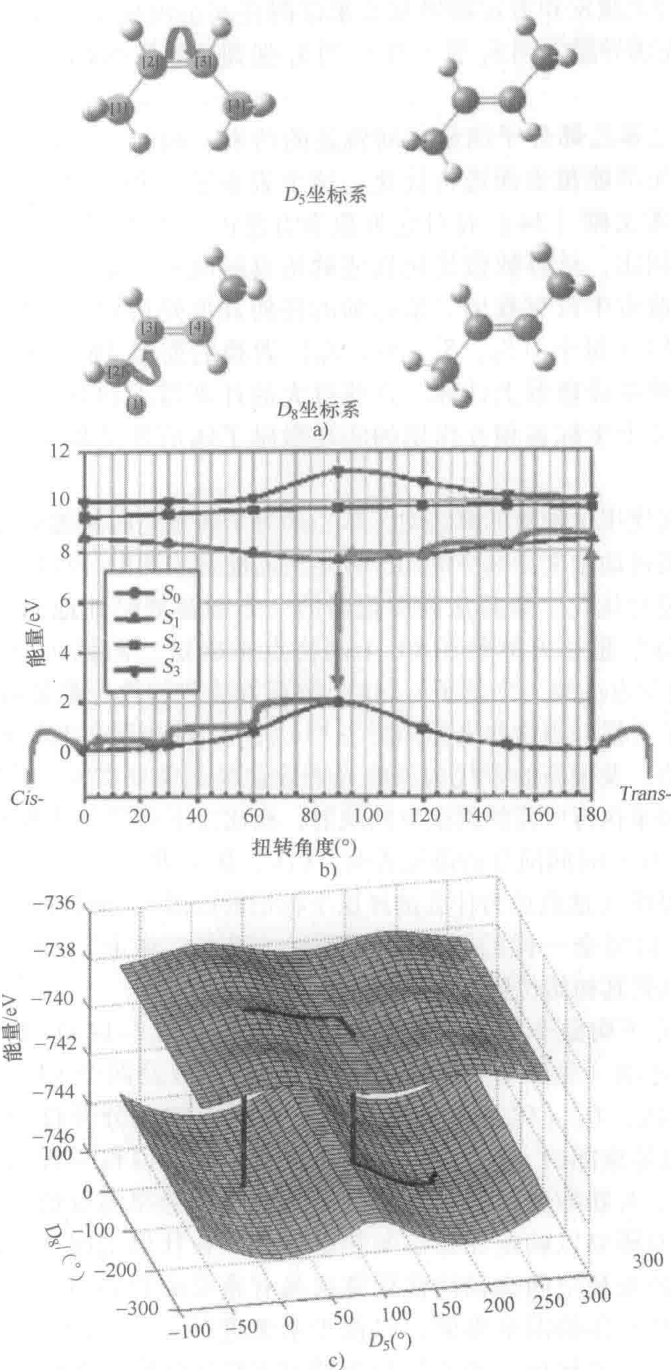


图 2-12　a）2-丁烯分子在 D_5 坐标系（上）和 D_8 坐标系（下）的旋转。b）成功预测 2-丁烯反-顺式转化的一维分析（即只有 D_5 坐标）。c）与 b）中定义的构象转化相关的实际二维变换路径，它在 D_8 空间表现为往返可逆

开始，然后应用光激发和假定辐射衰变来试图在基态内找出一种可替代的亚稳态（例如，从 S_0 光诱导激发到 S_2 后，当 S_2 到 S_1 遇到局部最小值时伴随着应用的下降衰减）。

首先考虑二苯乙烯分子能量空间轨迹的仿真，同时考虑两个坐标，并使用最速下降法对光滑能量表面进行优化，这个表面通过调用完全并行的高斯程序填充（本章参考文献［34］有对这种数学方法的一个例子）。其中要注意，与定义能量表面相比，计算数值优化轨迹的仿真时间可忽略不计。虽然这两个坐标在时间数值搜索中没有找出二苯乙烯的任何其他光诱导分子构象，但表现出明显的计算负担（每个 $\{S_0, S_2, S_1, S_0\}$ 置换约需要 1h），即使每个点的势能映射在一个独立处理器上计算。这些巨大的计算需求和对光诱导二苯乙烯转换非常重要的多个坐标系相互作用的实现激励了随后开发和应用更高效的优化算法。

考虑到现在使用这种新的算法对二苯乙烯分子能量空间轨迹进行仿真，新算法中小增量补丁被自动定义为减少的用于确定所需能量表面的计算负担，同时能在更大的坐标空间进行优化。该算法高度创新的一方面是战略性地使用了 Smolyak 插值，它可以对每个超立方体使用 61 个网格点来确定二阶系统（本章参考文献［35］有这种数学方法的一个例子）。这个仿真方法能够执行数值搜索，在同一时刻考虑 5 个分子坐标。当这些坐标如图 2-13a 所示，使用图 2-13b 中所定义的激发或衰变系列方法，发现新的替代构象的光诱导途径只需要 27h。旧算法需要 20 个星期的仿真时间来执行所需的网格空间映射，相比之下新算法更加高效。5 个分子坐标（见图 2-13c）时间演变的研究表明，（D_2，D_2'）和（D_3，D_3'）坐标对的运动可以完全彼此追踪（这就是为什么选择这个标记的原因），而且两个 CH_3 官能团相对于 D_1 进行一次完全一样的圆周翻转运动（即在立体上），期间相对 D_1 翻转 180°，然后返回到其初始位置。

二苯乙烯分子构象非常微妙的差异性推演（见图 2-14a）显然是源于利用独特的多坐标运动（见图 2-14b）。更具体地说，假设两个 CH_3 官能团回到最终位置，凭借 D_1，D_2（D_2'）的螺旋运动在横向上彼此分开排布，而当分子从 S_1 衰减至 S_0 能量空间时，D_3（D_3'）是最常发生的。值得一提的是，使用增量补丁方法避免了对新的亚稳态和自然基态之间能量势垒高度的实时评估，所以需要进行额外的研究以确定亚稳态的热稳定性。在任何情况下，这些结果都表明了这个寻找新能量空间途径的优化算法具有重要的影响力和潜力。因此，现在需要开发一种有用的图形界面，以便于未来进行人主导的仿真，之后的仿真工具将被用于设计和优化二苯乙烯衍生物/DNA 复合物，以将其用于传感构架中的生物分子开关。

图 2-13　5 个坐标的能量空间轨迹的模拟信息。a）5 个坐标的角度示意 D_1，D_2，D_2'，D_3，D_3'。b）激发/衰减序列 $\{S_0, S_1, S_2\}$ 的图示。c）5 个坐标角（角度）和分子能量（eV）的时间演变。需要注意的是垂直的虚线拆分为 3 个 $\{S_2, S_1, S_0\}$ 区域

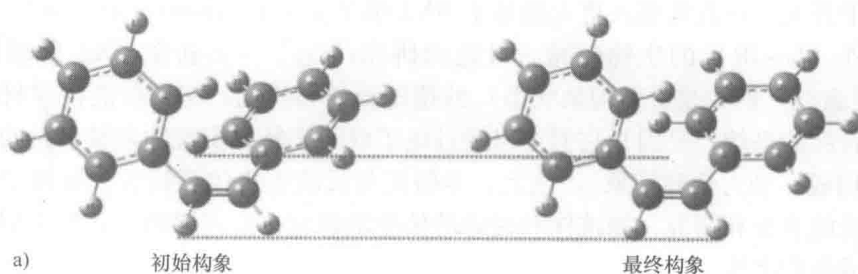


图 2-14　a）5 个坐标能量空间轨迹模拟所得 2- 丁烯的初始和最终的构象。这两个视图中的方向都是相对于左边的 CH_3 基团的，包括视角的水平虚线。

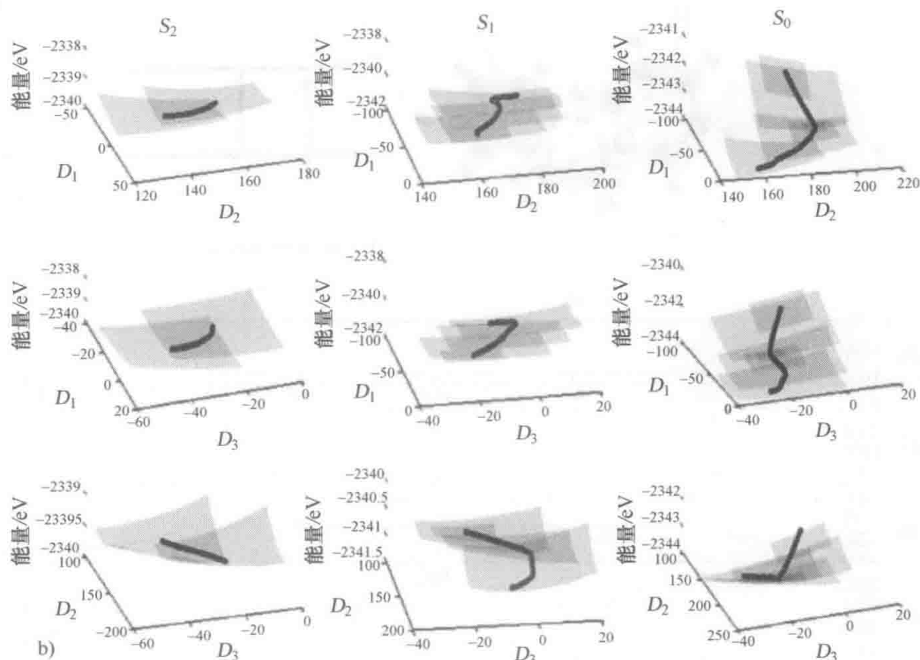


图2-14（续） b）3个能量状态空间｛S_2，S_1，S_0｝每一个路径下的2D轨迹（黑线）和能量空间补丁（灰色）。值得注意的是，任何2D图中的螺旋下降（和来自补丁的轨迹线分离）都表示对一个或多个坐标维度有强烈影响

2.7 结论

本章概述了基于DNA的分子元件的物理特性和建模，这些分子元件有潜力构建DNA衍生结构以实现长波生物传感。具体地说，研究工作中定义了基于DNA的生物分子开关，可将其嵌入更大的基于DNA纳米支架的结构中实现太赫兹（THz）和远红外（far-IR）的生物传感。最近的研究讨论了一类新型DNA偶联物分子（它们能通过光诱导改变其构象状态）的理论设计和优化。这类智能传感材料引起了研究者们的兴趣，是因为它们可以通过电子或光子转化实现纳米级信息的宏观提取（如构成、动力学和构象）。因此，本研究与长波生物传感相关，可用于类似的生物系统的表征和研究，如抗体和受体的仿生学研究，这可以确定新的识别检测方法和合成药物治疗。

致谢

作者要感谢 Marshall 大学的 Michael Norton 教授和 North Carolina State 大学的 Carl T. Kelley 和 David Mokrauer 教授。感谢他们十分有帮助性的研讨和信息。

参考文献

1. D. Woolard, G. Recine, A. Bykhovski, and W. Zhang, Molecular-level engineering of THz/IR-sensitive materials for future biological sensing applications, *SPIE Proceedings*, **7763** (2010).
2. D. L. Woolard and J. O. Jensen, Functionalized DNA materials for sensing and medical applications, *SPIE Proceedings*, DSS11 SPIE Defense, Security, and Sensing (2011).
3. A. Bykhovski, P. Zhao, and D. Woolard, First principle study of the terahertz and far-infrared spectral signatures in DNA bonded to silicon nano dots, *IEEE Sensors*, **10** (3), 585–598 (2010).
4. P. Zhao and B. Woolard, Influence of base pair interaction on vibrational spectrum of a poly-dG molecule bonded to Si substrates, *IEEE Sensors Journal*, **8** (6), 998–1003, 2008.
5. D. L. Woolard, E. R. Brown, and M. Pepper, Terahertz frequency sensing and imaging: A time of reckoning future applications? *Proceedings of the IEEE*, **93** (10), 1722–1743 (2005); Y. Luo, B. Gelmont, and D. Woolard, Bio-molecular devices for terahertz frequency sensing, in *Theoretical and Computational Chemistry Volume 17, Molecular and Nano Electronics: Analysis, Design and Simulation*, J. M. Seminario (ed.), Elsevier, New York, pp. 55–81 (2007).
6. M. Rahman and M. L. Norton, Two-dimensional materials as substrates for the development of origami-based bionanosensors, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, **9**, 539–542 (2010).
7. W. Shen, H. Zhong, D. Neff, and M. Norton, NTA directed protein nanopatterning on DNA origami nanoconstructs, *Journal of American Chemical Society*, **131**, 6660–6661 (2009).
8. W. Liu, H. Zhong, R. Wang, and N. Seeman, Crystalline two-dimensional DNA-origami arrays, *Angewandte Chemie*, **123** (1), 278–281 (2011).
9. A. Simeonov, M. Matsushita, E. A. Juban, E. H. Z. Thompson, T. Z. Hoffman, A. E. Beuscher IV, M. J. Taylor, P. Wirsching, W. Rettig, J. K. McCusker, R. C. Stevens, D. P. Millar, P. G. Schultz, R. A. Lerner, and K. D. Janda, Blue-fluorescent antibodies, *Science*, **290**, 307–313 (2000).
10. F. D. Lewis, J. Liu, X. Liu, X. Zuo, R. T. Hayes, and M. R. Wasielewski, Dynamics and energetics of hole trapping in DNA by 7-deazaguanine, *Angewandte Chemie International Edition*, **41** (6), 1026–1028 (2002).
11. A. Bykhovski and D. Woolard, Hybrid ab-initio/empirical modeling of the conformations and light-induced transitions in stilbene-derivatives bonded to DNA, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, **9** (5), 565–574 (2010).
12. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum

mechanical molecular model, *Journal of American Chemical Society*, **107** (13), 3902–3909 (1985).

13. J. Tuma, R. Paulini, J. A. R. Stutz, and C. Richert, How much *pi*-stacking do DNA termini seek? Solution structure of a self-complementary DNA hexamer with trimethoxystilbenes capping the terminal base pairs, *Biochemistry*, **43**, 15680–15687 (2004).
14. D. A. Case, D. A. Pearlman, J. W. Caldwell, T. E. Cheatham, J. Wang, W. S. Ross, C. L. Simmerling, T.A. Darden, K.M. Merz, R.V. Stanton, A.L. Cheng, J.J. Vincent, M. Crowley, V. Tsui, H. Gohlke, R.J. Radmer, Y. Duan, J. Pitera, I. Massova, G.L. Seibel, U.C. Singh, P.K. Weiner, and P.A. Kollman, AMBER 8, University of California, San Francisco, CA, http://amber.scripps.edu/, p. 263, (2004).
15. W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, and P. A. Kollman, A second generation force field for the simulation of proteins and nucleic acids, *Journal of American Chemical Society*, **117**, 5179–5197 (1995).
16. C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, and P. A. Kollman, A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for determining atom-centered charges: The RESP model, *Journal of Physical Chemistry*, **97**, 10269–10280 (1993).
17. A. Bykhovski, T. Globus, T. Khromova, B. Gelmont, and D. Woolard, An analysis of the THz frequency signatures in the cellular components of biological agents, *International Journal of High Speed Electronics and Systems*, **17** (2), 225–237 (2007).
18. A. Bykhovski, T. Globus, T. Khromova, B. Gelmont, and D. Woolard, Resonant terahertz spectroscopy of bacterial thioredoxin in water: Simulation and experiment, in selected topics in electronics and systems, *World Scientific*, **48**, 367–375 (2008).
19. M. Svensson, S. Humbel, and K. Morokuma, Energetics using the single point IMOMO (integrated molecular orbital + molecular orbital) calculations: Choices of computational levels and model system, *Journal of Chemical Physics*, **105**, 3654–3661 (1996).
20. M. J. Frisch and A. Frisch, Gaussian 09 user's reference and IOps reference, http://www.gaussian.com (2009).
21. W. Stevens, H. Basch, and J. Krauss, Compact effective potentials and efficient shared-exponent basis sets for the first- and second-row atoms, *Journal of Chemical Physics*, **81**, 6026–6033 (1984).
22. J.-D. Chai and M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections, *Physical Chemistry*, **10**, 6615–6620 (2008).
23. C. Painter, M. M. Coleman, and J. L. Koenig, *The Theory of Vibrational Spectroscopy and its Application to Polymeric Materials*, John Wiley & Sons, New York, p. 323 (1982).
24. G. Avitabile, R. Napolitano, B. Pirozzi, K. D. Rouse, M. W. Thomas, and B. T. M. Willis, Low temperature crystal structure of polyethylene: Results from a neutron diffraction study and from potential energy calculations, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, **13**, 351–355 (1975).
25. M. Tasumi and T. Shimanouchi, Crystal vibrations and interatomic forces in polymethylene crystals, *Journal of Chemical Physics*, **43** (4), 1245–1258 (1965).
26. T. M. Korter and D. F. Plusquellic, Continuous-wave terahertz spectroscopy of biotin: Vibrational anharmonicity in the far-infrared, *Chemical Physics Letters*, **385**, 45–51 (2004).
27. D. C. Schriemer and L. Li, Combining avidin-biotin chemistry with matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, *Analytical Chemistry*, **68**, 3382–3387 (1996).
28. A. Bykhovski and D. Woolard, Spectra of biological and organic molecules in polymer matrices: A hybrid ab-initio/empirical study, in *2010 International Symposium on Spectral Sensing Research (2010 ISSSR)*, June 20–24, Springfield, MO (2010).

29. S. S. Iyengar, H. B. Schlegel, J. M. Millam, G. A. Voth, G. E. Scuseria, and M. J. Frisch, Ab initio molecular dynamics: Propagating the density matrix with Gaussian orbitals. II. Generalizations based on mass-weighting, idempotency, energy conservation and choice of initial conditions, *Journal of Chemical Physics*, **115**, 10291–10302 (2001).
30. P. H. Berens and K. R. Wilson, Molecular dynamics and spectra. I. Diatomic rotation and vibration, *Journal of Chemical Physics*, **74** (9), 4872–4882 (1981).
31. K. G. Yager and C. J. Barrett, Azobenzene polymers for photonic applications, in *Smart Light-Responsive Materials*, Y. Zhao and T. Ikeda (eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York (2009).
32. D. L. Woolard, Y. Luo, B. L. Gelmont, T. Globus, and J. O. Jensen, Bio-molecular inspired electronic architectures for enhanced sensing of THz-frequency bio-signatures, *International Journal of High Speed Electronics Systems*, **16** (2), 609–637 (2006).
33. D. Mokrauer, C. T. Kelley, and A. Bykhovski, Efficient parallel computation of molecular potential energy surfaces for the study of light-induced transition dynamics in multiple coordinates, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, **10** (5), 70–74 (2010).
34. D. Mokrauer, C. T. Kelley, and A. Bykhovski, Parallel computation of surrogate models for potential energy surfaces, DCABES, pp. 1–4, in *Ninth International Symposium on Distributed Computing and Applications to Business, Engineering and Science*, August 10–12, Hong Kong, China (2010).
35. D. Mokrauer, C. T. Kelley, and A. Bykhovski, Simulations of light-induced molecular transformations in multiple dimensions with incremental sparse surrogates, accepted for publication, *Journal of Algorithms and Computational Technology* (2011).

第3章 无标记生物传感器的生物医学应用——集成光学生物传感器与硅光子学的潜在应用

Jeffrey W. Chamberlain 和 Daniel M. Ratner 著
张芬妮 刘清君 译

3.1 引言

最常见的传感器模式是从环境中测量信号，对其进行解释与分析，为用户提供可执行的信息。基于这种模式，生物传感器已被广泛应用于医学研究、医疗、环境监测、生化防御以及食品安全等领域。在生物医学中，生物传感器主要用于研发新药、阐释生物通路，以及研究生物分子间的相互作用。在医疗领域，生物传感器可用于生物测量，也可作为诊断工具，用于疾病预测或者通过基因筛选进行疾病易感分析。生物传感器还可用于环境检测，可以检测环境中存在的过敏原或污染物，并可以防御威胁源，比如，炭疽、蓖麻毒素以及其他毒素。本章的内容主要是针对医学应用（研究、诊断等）的生物传感器设计，几乎所有讨论的设备都对生物医学研究中的多个领域有着深远的影响。例如，用于检测疟疾的生物传感器同样可以用于食物中病原体的检测，或者作为一种研究工具用于疾病抑制剂的筛选。

在第4章，我们探讨了生物医学应用中对生物传感器的要求以及相应的特性，重点强调了实现全集成以及分立式的芯片实验室（Lab-On-a-Chip，LOC）设备的目标。本章强调硅光子学在LOC中的应用，尤其是在无标记的光学传感器应用中有着明显的优势。此外，通过对现有研究的一个简要调查，我们对其他具有研究前景的无标记电化学和机械传感器进行了探讨。最终，我们对生物传感器中仍然需要解决的挑战进行了展望，以提高医疗结果为最终目的，对研究者和医疗工作人员进行了介绍。

3.1.1 生物传感器所需特性

在生物医学领域，理想的生物传感器应该能够快速从小剂量未处理的样品中检测出需要的任何物质；应该是可处理的器件或者可重复利用的低成本结构；应需要尽可能少的训练；应该能够把电源、换能器和检测器集成在一个便携设备中；应该能够在外围条件中长期存储；应该能够得到样品中目标分析物的一个清晰的定量结果。虽然这种理想的生物传感器还没有实现，但是在讨论生物传感器所需的特性

时，将这些目标牢记心中是非常有用的。还有重要的一点就是所有这些特性都不是一种有价值的技术所必需的，但是它们是实现真正的床旁检测（现场即时检测）(Point-Of-Care，POC）生物传感器所需要的。逐步靠近该系统具有非常重要的应用价值。比如说，简化操作需要，并使用无需处理的样品，会极大促进临床诊断技术的发展。

3.1.1.1 敏感性和选择性

一个生物传感器，首先也是最重要的特性就是必须对需要检测的目标物质具有敏感性和选择性。为了能使用未处理的样品，比如唾液、血液、尿液或者其他体液，需要检测的分析物一般都具有比较低的浓度，因为典型的生物样品具有复杂的生物微环境，其中含有细胞、蛋白、脂类和盐。在一个较全面的关于潜在癌症生物标记物的研究结果中，血浆中的211种标记物中有88%的浓度低于10μg/mL，49%的浓度低于10ng/mL[1]。相较而言，常见的血浆蛋白，比如血清蛋白和纤维蛋白含量都在mg/mL的级别，而且盐含量约为150mM。即使在样品处理设备齐全的实验室，这个过程都是非常费力且耗时的，因此，对于使用无需处理的样品或者最简化处理的需求仍然存在。在临床上，诊断可用于疾病的预防与治疗，其中快速检测与分析最为重要，能严重影响治疗结果，并极大减小医治时间与费用。

3.1.1.2 无标记

据此思路，需要对目标分析物进行无标记检测。在生物传感器和诊断分析中，标记物通常为发色团、荧光或者酶，这些标记物有的是直接贴附在反应分子上，有的则是连接在后续报告分子上，用来放大结合信号（见图3-1a)。虽然这种使用标记物的检测方法仍然广泛应用于研究和医疗中，比如常见的酶联免疫吸附测定(Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay，ELISA)，但还是有很多去除这种标志的需求（见图3-1b)。标记过程不仅增加了检测的时间和成本，并在本质上影响了结合反应过程[2]，而且使量化过程更加困难[3]。此外，标记物一般是需要小心存储的不稳定分子，这在一定程度上阻碍了检测的标准过程，并且限制了其在床旁检测(POC）中的应用。最后，当目标分析物未知时，标记检测不能进行，比如对分子库进行高通量的筛选。无标记检测能够降低成本和检测时间，并对原始的结合反应过程提供实时的定量信息，而且具有实现便携式生物传感器对未处理样品进行检测的潜力。然而，由于没有标记物，这种检测方法对敏感性和芯片设计有着一定的要求，要保证分析的信号来自于分析物，而不是与传感器的非特异性响应。

3.1.1.3 多路传输技术

对设备上控制的需要与对生物传感器的多路传输技术需要是相辅相成的，多路传输技术表征了生物传感器能够同时进行多个实验的性能（见图3-2)。在筛选与疾病诊断应用中，对多个结合反应进行测试的能力是传感器的优势。疾病状态大多数都是通过多个生物标志物表现的，因此对疾病进行确诊需要对多个生物分子的浓度进行系统测量[4-7]。仅依靠一种生物标志物进行疾病诊断的危险性可以通过前列

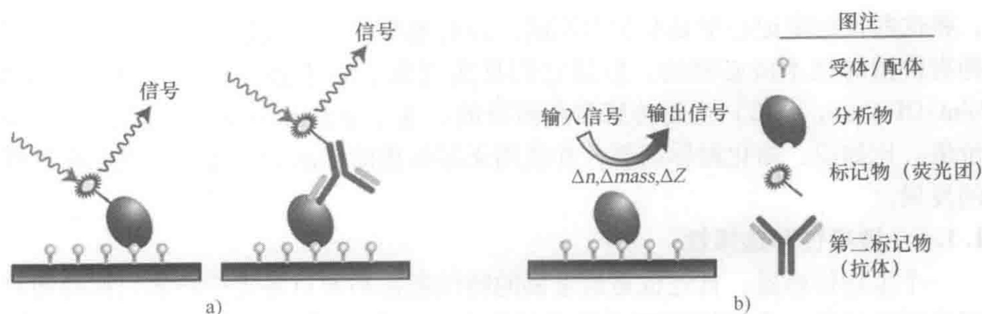


图3-1　标记物生物传感与无标记生物传感的区别在于分析物的检测方法

a）通过荧光标记分析物或额外探针（抗体）的方法的标记物传感实例　b）无标记生物传感的示意，分析物的固有特性，比如折射率（n）、质量、或者阻抗（Z），会改变输入信号，实现检测过程

腺特异抗原（Prostate-Specific Antigen，PSA）的例子看出。PSA是通过FDA认证的一种癌症标志物，人们曾经普遍认为这个标志物是前列腺癌的直接指标。于是，研究者们提出了多种通过检测PSA浓度进行癌症诊断的方法和建议。然而，研究者们发现PSA水平有着明显的个体差异，而且并不是癌症诊断与预测的有力指标[4,8]。研究者还发现，FDA所认证的其余8种癌症标志物也都有着类似的问题，对疾病诊断价值不高，这些研究突出了单一生物标志物诊断的不足之处。相较之下，系统方法建立在了新的假设之上，假定认为疾病会对基因和生物微环境引入干扰，进而改变生物网络系统，最终导致广泛的生理改变，并反映在身体中多个蛋白与生物标志物上。考虑到生理系统的复杂性，就容易理解多种生物标志物分析在疾病诊断中的重要性。

除了准确的单一疾病诊断，多路传输生物传感器还可以用于一次性对多种疾病或病原体进行筛选，这种方法特别适合床旁检测（POC）。因为床旁检测的资源非常有限，而且对病人的检查次数也会减少。在病原体检测中，需要多路传输检测对病原体生物进行有效识别。目前的诊断主要是利用多种培养与生物化学测试方法，这些方法一般需要好几天才能有明确的结果。现在最准确的检测方法是聚合酶链反应（PCR），但是这种方法对于全球最需要的一些地区来说非常昂贵，无法实现。除了基于核酸的病原体检测之外，许多病原体可以通过受体-配体结合以及抗原特异性进行表征[9-14]。一个含有已知病原体结合配体和抗体的定量生物传感器可以从病人的样本中检测出病原体的存在。

在生物传感器设计中，多路传输检测的特性需要具有不同功能以及不同匹配的多路传感器或多个敏感区域。使用DNA[15,16]、蛋白[17,18]和糖类[19-22]的微阵列为高通量筛选提供了很好的应用潜力，这种微阵列通常都是依赖于荧光读数。非荧光的微阵列方法则越来越多地使用等离子共振成像（Surface Plasmon Resonance imaging，SPRi）[23,24]。除了具有高通量和无标记的特性之外，等离子共振成像还能够实现结

合反应的实时分析。

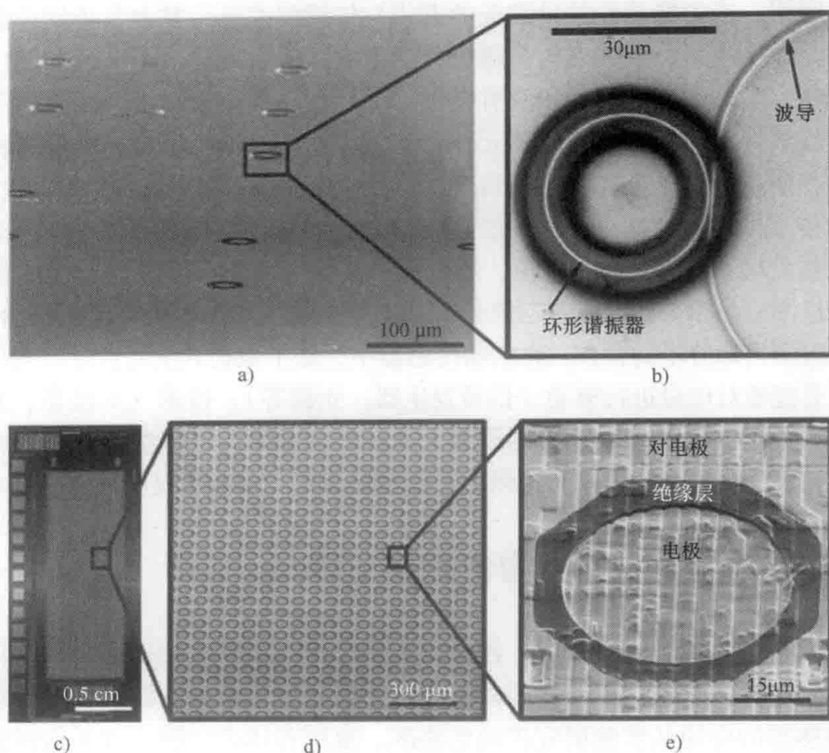


图3-2　多路传输传感器平台的两个实例。a）电镜扫描图中可以看到的每个环形凹陷都代表了一个微型环共振器。器件由 Genalyte 公司（San Diego，California）制备。(照片由西雅图的华盛顿大学纳米光子学实验室提供)。b）对聚合物涂层进行平板印刷刻蚀后的曝光图。微型环与距离共振器 100nm 以内的总线波导调出。(图片由 Tate Owen 提供)。c）～e）CustomArray 公司制造的一个商用微电极阵列示意图。阵列包括 12544 个单独的可寻址电极，每个电极直径为 44μm，并通过绝缘层与参考电极分开（c 图由华盛顿，Mukilteo，CustomArray 公司提供；d 和 e 图由作者提供）

3.1.2　常见的无标记生物传感器构建与操作

生物传感器是一种能够将生物现象转化为能表征这种现象的可分析信号的设备。其生物现象通常为生物互补分子的结合反应，但也不限于此。不使用标记物时，对这种结合反应的检测主要依赖于换能器，根据换能器的机理可分为电化学、力学和光学等。换能器必须进行生物活性表面的功能化处理，使其能够捕捉目标生物分子或者能在与目标分子反应的过程中产生变化，换能器表面的变化会激发出一种能被检测的信号（见图3-1b）。这种生物活性表面通常由一种或多种生物识别分

子组成，比如，寡核苷酸、多肽、抗体、适配体、噬菌体和糖类。这些分子可以通过非特性吸附，或者特异性共价结合的方式与传感器连接。其中共价结合的活性基团，有的是原生生物分子，有的是通过分子生物学或合成技术引入的基团。不考虑连接的机制，生物活性表面必须具有弹性降解特性，且不能与其他的生物分子或污染物有非特异性结合。除了换能器元件之外，生物传感器的实现还需要多种支持器件以及各种附加元件。首先，生物传感器需要一定的方式将样品输送到敏感区域。除了气体传感器之外，这个过程一般需要一个能够在有效传递液体样本的同时降低试剂消耗的处理系统，如泵、管道、通道等。其次，需要对换能器产生的信号进行分析并与检测样品相关联，或者定量分析其中分析物的浓度、或者分析结合动力学、或者仅是检测目标分子的存在。在生物传感器中，除了最初的信号传导，其他的这些方面都需要能够对信号进行驱动（信号发生器，光源等）、检测（示波器、光电探测器等）以及处理（微处理系统）的设备。大部分情况下，这些组件都需要电源。因此，考虑构建和实现集成的床旁检测生物传感器需要考虑的不仅仅是传感器本身。

3.2 面向完全集成的生物传感器

为了构建芯片实验室（LOC）器件，人们已付出了巨大的努力去微型化和集成生物传感器组件。这种器件构建的动机非常明显，完全集成的芯片生物传感器能够使生物传感器的应用从实验研究扩展到临床、家庭和床旁检测。除了前面提及的生物传感器特性之外，这种器件应该还需要具有便宜、稳定、可靠性、使用简单且低功耗等特征。虽然有很多技术和学科都在努力实现这个目标，其中有两个技术对于生物传感器的前景有着突出的作用。第一个是小型化集成电子器件的构建，是由微电子产业开启的技术，已经广泛应用于微纳米技术。另外一个是微流控技术，也是一种微电子制造技术的产物，它能够处理和操作小体积的液体样品，并且特别适合器件集成。为了实现集成的 LOC 生物传感器，研究者们无疑需要对这两种技术进行融合。由此可知，这些仪器将在使用能够集成微流控系统的平面芯片元件的同时，有效地利用半导体构建技术[25]。

硅光子学是实现全集成生物传感器多种技术中的核心点，包括片上光源、检测器和数据处理器[26-29]；由微电子产业开发的高通量、低成本，且能批量生产的技术以及光学生物传感的敏感、高效以及普遍的特性可以通过硅来实现技术结合。Jokerst 等人指出了全集成平面光电子生物传感器所需要的组件[25]。重要的是，所有这些组件，包括光源（如Ⅲ-Ⅴ型薄膜边射激光器 thin-film Ⅲ-Ⅴ edge-emitting laser）[30]、传感器（如微型环共振器）[31]以及光学检测器[32]都已经被多个小组成功构建为平面结构，现在只需要将这些组件结合在一起。可这并不容易，尤其考虑到微流控集成、传感器功能化以及设备表征等问题，然而实现全集成且可分布化的生物传感器构建的技术仍然存在，人们也在不断努力并已有多方面的尝试。微共振腔，一种光学敏

感元件，已经被集成在一种芯片光学检测器中，用来监测微共振腔的振动情况[33,34]。芯片光源（如薄膜边射激光器[35]和染料激光器[36]）以及波导和光学检测器也已经被集成在干涉耦合器中[35]。各种传统的光学组件，比如显微镜头[37]、镜子[38]、滤波器[39,40]、激光二极管和光敏二极管[39]，以及干涉耦合器、微共振器等敏感元件也已经被集成在了微流控器件中[25-27,41]。微流控器件还具有阀[42,43]、泵[44-46]以及搅拌器[47,48]、目标富集[49,50]以及分离[51-53]等样本处理功能。

3.2.1 器件集成中的硅光子学

3.2.1.1 分类说明

正如其他多种广泛的分类系统，对硅光子学的范围进行定义是一件困难的事情，而且根据不同的分类方法，硅光子界仍然有分歧。最近的一种分类方法是基于系统使用的材料。领域内的一些人认为，硅光子学应该严格限制在只使用硅波导（silicon waveguides）的设备中，而另外一些人则认为还应该包括氧化硅、氮化硅（Si_3N_4）以及 SiON。我们采用第二种比较宽泛的硅光子学定义，并且将重点放在利用 CMOS 微加工技术的平面器件中，这些器件在组件集成上具有一定的潜力。举例说来，一些器件不使用基于硅的波导，有些则完全不使用波导。然而在这里还是很有必要介绍一些硅光子学的基础。

3.2.1.2 为什么选择硅?

传统的光学设备体积庞大且昂贵。它们需要如磷化铟（InP）、砷化镓（GaAs）以及铌酸锂（$LiNbO_3$）等特殊材料。此外，复合光学设备一般是手工组装[54]，组装难度会随组件的数量呈指数增加。这会使得复合光学系统的大规模生产非常繁复。然而，硅能够实现自动化处理，而且已经为电子产业开发了良好的基础设施。由于硅的电子特性良好且成本低廉，这个产业已投入了上千万美元开展和实现硅在微电子设备中的应用。最近，很多关注点已经直接转移到如何将硅作为光学材料以解决现在光学设备中的成本以及设施限制等问题，使微电子产业得到了进步[55,56]。更重要的是，硅具有吸引人的光学特性，其中最显著的就是硅对于波长大于1100nm 的光具有透明性，且折射率高（$RI=3.5$）。这些特性加上 CMOS 处理技术可以使光学器件建立在硅基底上，这样构建多个硅光子器件就容易多了。设备校准，一般是组装传统复合光学系统最严格最耗时的步骤，成了一种完全被动进程，因为光刻掩膜技术决定了器件的布局。

基于硅的器件还具有一个重要的特性，就是可以通过氧化、涂层和金属化过程实现巧妙地修饰。将氧与硅结合，形成 SiO_2，是最常见的修饰，且经常在绝缘硅结构（Silicon-On-Insulator，SOI）的微电子设备中作为绝缘体。应用于硅光子结构中时，相较于硅二氧化硅由于具有较小的折射率（1.46），能够用来作为镀层材料，并可以调制光的模式，这就是硅的波导。对半导体进行掺杂对于传递电子功能非常必要，比如将二极管与硅结合。能够说明这个特性的一个简单例子就是 p-i-n

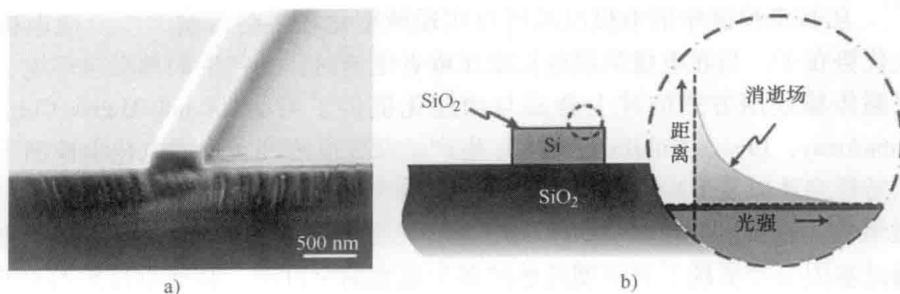
二极管，其中三价与四价离子被植入硅表面离散的不同区域，分别表征 P 型和 N 型反应[54]。最后，硅的金属化，也就是在硅表面沉积金属结构，可以使器件相互连接并且通过焊盘实现外部操作与通信。这些在微电子产业中经常使用的处理方法还可以继续在硅光子学器件的构建中使用，例如作为光学开关以及调制器等[57]。

波导可以像电线传输电信号一样对光进行传输与操作，由于光代替了电子的传输，在很大程度上提高了数据传输率并降低了损耗，因此硅光子学对于通信产业有着特殊的意义，并且确保了对这一领域的持续投入。光纤电缆已经用于长距离的快速数据传输，而且使用光学器件代替芯片电子的转变也已经开始[58]。由于硅良好的电特性、多种修饰方法（如硅掺杂与金属化）[54]以及前面提到的片上光学组件，完全集成的光电子芯片将在不久的将来成为现实。

3.2.1.3　波导：构建与基本原则

波导是通过标准光刻过程制备在硅基底上的，这种光刻技术已经在 CMOS 构建中得到了广泛应用。制备硅结构的光刻方法有多种，包括干法蚀刻、湿法蚀刻以及电子束光刻（e-beam lithography）。对于大规模构建而言，干法蚀刻作为一种更精确的可重复技术，能达到 10nm 的临界尺寸。这对于很多基本的波导结构（除了开槽波导）需要的尺寸而言更小，但是功能仍然存在，而且可获得高密度的波导。电子束光刻虽然不能完成高通量的构建，但是可以实现器件结构的快速制备，尤其可以用于硅光子学研究中。平面和二维波导都已经用在了生物传感器之中，但是在更多实际应用中，光必须被控制在二维空间中，这样可以用一定的控制方式操纵和校准，并减少损耗[54]。最常见的二维波导结构之一就是如图 3-3 所示的脊形波导管。

由于波导芯相对于周围的包覆层具有较高的折射率，光线都被耦合并限制在了波导芯中。底下的包覆层基本上都是硅的氧化物，而上面的覆盖层则是空气（$RI=1$）、水（$RI=1.33$）、硅氧化物，或者只是折射率比波导芯低的任何材料。矩形波导可以支持多种光传播模式，数量一般由波导的维数决定。一般来说，波导的横截面积越大能够支持的传播模式就越多。但是，考虑到确切的波导结构，只有基本的模式可以传播，因为高阶模式在很短的距离就会泄漏[59]，一部分光就会传播到波导芯之外，泄露的光量由波导的结构和包覆的材料决定。波导管之外的光被称为消逝场；这个场的强度随着与波导芯的距离呈指数消减，主要受包覆材料的折射率影响（见图 3-3b）。因此，光线在波导管中的传播对波导芯外消逝场中的变化具有敏感性，该特性可用在生物传感的应用之中。消逝场延伸到电介质中的距离可以通过改变波导的维数、光的波长以及电介质本身来调节，但是一般为几十到几百纳米[60,61]。这种特性使得基于波导管的生物传感器对于波导表面的局部生物分子反应具有敏感性，而对于大量液体中的变化不敏感，如表面等离子共振（SPR）生物传感器。



a)　　b)

图3-3　基本的脊形波导

a）基于氧化硅基底上的硅脊形波导管扫描电镜图（照片由西雅图的华盛顿大学的纳米光子学实验室提供）　b）通过脊形波导管的光模式与消逝场的关系示意图

3.3　无标记生物传感器

正如之前讨论过的，无目标分子标记的生物传感器能够极大地提高应用潜力，并获得大量的信息。这种传感器可以实现原始分子实时结合过程的定量分析以获得结合动力学参数，并能够使用无需处理的样品，实现床旁检测以及分布式设备的高信息要求。由于不使用标记物，这种传感器主要依赖于目标分子的固有特性，比如通过阻抗、质量或折射率来检测结合过程。虽然本章重点介绍的是基于硅的光学生物传感器，但仍不能忽视电化学和力学生物传感器在无标记传感中的作用。这些设备已经在实现全集成器件中表现出了极大的潜力，并继续受益于硅的一些制备与集成能力。

3.3.1　电化学生物传感器

一般来说，电化学生物传感器是通过检测电敏感元件的阻抗或电容变化来检测复合物结合或环境干扰的。最常见的实例就是那些被用来监测葡萄糖的电化学生物传感器[62]。然而，所有这种仪器（包括大多数用于其他方面的电化学生物传感器）灵敏度不够，且需要电活性指示剂来激发可检测的电信号[62,63]。尽管如此，电化学生物传感器还是具有非常大的吸引力，因为它能够实现低成本批量生产，功率要求低，而且在尺寸上可以实现微型化和多通道[64]。考虑到这些优势，还需要继续通过构建具有良好敏感性的纳米线、纳米管和纳米纤维的纳米器件来提高无标记电化学传感器[65-67]。

3.3.1.1　微电极电阻抗谱

亲和型生物传感器中，电阻抗谱（Electrical Impedance Spectroscopy，EIS）可以测量到分析物与功能化电极结合所引起的电路阻抗变化。阻抗谱检测比伏安分析或电流分析更受到研究者的青睐，因为阻抗检测技术对生物功能捕获层的损伤更小

一些[64]。阻抗谱检测中的电极已经可以实现微型化和多路传输[68,69]。微电极的一个很大优势在于，当在电极两端施加电压或者电流时，会产生局部反应环境，这为实现多路传输复用方式的片上合成与功能化提供了可能。CombiMatrix Corp 公司（CustomaArray，Inc.，Mukilteo，WA）生产的微电极阵列实现了电化学控制下的单电极上特殊多肽以及 DNA 序列的合成[70]。这个设备最初包含 1024 个电极，通过电极微型化，现在已经包含 12544 个电极（见图 3-2c ~ e)，而且该公司使用这个设备通过基因分型实现了对甲型流感的多个亚型的全自动、高通量检测与筛选[69]。除了在电极上直接合成 DNA 探针之外，还可用来聚合吡咯，吡咯随后可用来固定试剂，如 DNA 和抗体，后者被用来检测葡萄球菌 B 型肠毒素[71,72]。虽然有这么多例子，含有阻抗检测元件的设备性能主要与电极的特性相关，而且关于如何定量分析结合反应过程，以及设备的微型化对结合反应等效电路的影响，仍然不清楚[64]。况且，由于无标记阻抗谱检测的低敏感性，电极的尺寸微型化方面存在一定的局限，能够实现生物分析的功能化表面积太小，以致不能在目标结合反应时激发出可检测信号。

3.3.1.2 纳米场效应晶体管

纳米电化学传感器主要是使用场效应晶体管（Field Effect Transistors，FET)，这种技术相对于前述讨论的阻抗谱检测中使用的电极，其尺寸没有限制。在一个标准的晶体管元件中，一个半导体材料上附有一个源极和漏极；第三个被称为栅极（gate）的电极通过一个介质层与半导体分隔，并通过施加正负电压来控制半导体的电导。在这种方式下，栅极主要充当了从源极流向漏极的电流开关。在基于场效应晶体管的生物传感器中，生物分子被置于栅极之上，因此生物分子的结合反应会引起半导体的电导变化（见图 3-4)。也就是说，源极与漏极之间电流的变化与结合反应相关。研究者们已经探索了使用纳米线[73-77]、纳米纤维[78]和碳纳米管[74,79,80]作为纳米电化学传感器中使用的半导体材料。这些材料对生物分子相互作用过程的敏感性是这类研究的主要动力，这些一维的材料在尺寸上与生物分子接近，因此非常少量的分析物结合反应都能极大地影响晶体管的电特性。研究表明这些材料对蛋白[74,75,79]、单个病毒[73]以及 DNA 的检测浓度已经达到了 PM 范围[80]，甚至 10fM[76,77]。这些传感器的尺寸限制，结合之前建立的微电子设施使它们成为多路传输复用设备的良好元件，含有 200 个传感器的器件已见诸报道[73,81]。但在将纳米电化学生物传感器作为可靠的研究工具，以及单独作为生物传感器应用于医疗之前，还存在一些障碍。虽然这类传感器在实现多路传输设备方面具有明显的潜力，但是在高通量制备方面还缺乏有效的方法。碳纳米管必须在片外合成然后再固定在芯片上；纳米线，好的一点是可以使用光刻[77,82]或者在片上生长[75,76]，但是仍存在制备不一致的问题。考虑到传感器的大小与敏感性，这种不均匀性会导致检测结果的改变以及较差的可重复性。场效应晶体管传感器还对离子敏感，因此溶液中的离子会产生像栅极一样的作用而使敏感性大大降低。加上场效应晶体管本身结

构的脆弱性，从而限制了可以使用的潜在样本与实验装置。最后，生物分子对于电特性影响的机制还不清楚，而且不同生物分子与传感器作用引起的响应，与预期的生物分子的大小或浓度相关性并不理想。

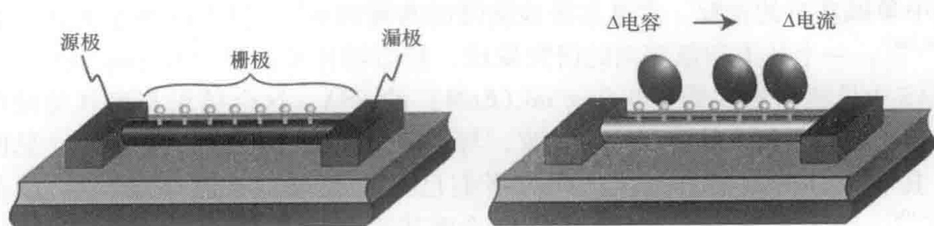


图3-4 纳米场效应晶体管示意图［与功能化半导体材料（如纳米线，碳纳米管）结合的生物分子的固有电学特性使材料的电导发生变化，进而影响从源极流向漏极的电量］

3.3.2 力学生物传感器

力学生物传感器直接检测传感器表面结合的生物分子、病毒或细胞的质量变化。力学传感器代表了传感技术中最敏感的仪器，它的固有噪声和质量分辨率分别可以达到20zg和7zg[83]。考虑到敏感性优势，力学生物传感器的研究大部分在于降低检测限，比如用于检测非常稀有的分析物或称量单个病毒或细胞的质量。声表面波传感器，包括石英晶体微天平（QCM），利用的是压电晶体谐振对周围环境干扰的敏感性[84-86]。在石英晶体微天平中，石英表面通常覆盖一层固定层用来固定生物受体。对贴附在石英表面的电极施加一个交流电压会激发机械共振振荡。通过记录传感器表面结合反应引起的振荡频率变化能够得到信号，报道的检测限（Limits Of Detection，LOD）低至10pg/mm^2[61]。石英晶体微天平已经被用于检测蛋白[87]、寡核苷酸[88,89]、糖类[90-92]、脂类[93,94]、病毒[95,96]和细胞[97,98]的结合作用。相对于电子和光学生物传感器，QCM的一个突出优势在于可以沉积在石英表面的材料很多。因为QCM的感受机制不依赖于光学信号传递或者光传播，所以可以使用多种材料来研究传感器界面的反应过程[84,99]。但是QCM也不是没有限制性。虽然QCM可以在液体环境中进行反应实验，但是实验敏感性会降低，而且很难区分QCM信号中质量、密度和粘度的影响[100]。同时，虽然高密度的声表面波传感器阵列已有报道[101]，但是它的制备还是非常困难的。

3.3.2.1 微纳米机电系统

研究者们已经尝试在微纳米传感器中使用力学传导机制以提高器件的敏感性，实现多路传输检测。这些设备使用标准光刻技术，而且由硅或氮化硅制备，可以实现器件大量制备以及与电子设备和流体腔池的集成。这些器件大部分是基于分析物与功能化悬臂梁的结合，这个过程要么改变悬臂梁的偏向（静态器件）

要么改变振荡的共振频率（动态器件）。静态器件（见图3-5a）具有能够在气体和液体中操作的优势，但是由于它需要一个分析物单层来实现悬臂梁的偏向，敏感度有所降低[67]。然而，静态悬臂梁器件已被证明可以检测出12个碱基的DNA单链中单碱基对的错配、皮摩尔级检测限的寡聚核苷[102]以及纳摩尔浓度的蛋白质[102,103]。一个让人印象深刻的研究发现，静态器件可以从含有1mg/mL的BSA和HAS中检测出浓度低至0.2ng/mL(6nM)的PSA，这个结果与酶联免疫吸附法（ELISA）对PSA的检测结果一致，与生理浓度相符[104]。动态器件（见图3-5b）具有极高的敏感性潜力，研究者们已经发现可以检测病毒[105]、单个病毒[106-108]、单个细胞[109,110]、含有1587个碱基的DNA单链[111]以及低至10pg/mL的PSA[112]。Bashir小组还使用他们的设备对单个病毒[107]和单个细胞[110]进行了称重。正如QCM，大多数动态力学生物传感器都有一个重要的不足之处，即传感器的敏感性会被液体湿度影响，因此检测过程必须在真空或气相中进行。然而，最近一些文献中使用了限制在悬臂梁内的纳米流控通道（见图3-5c）[113,114]。在这个结构中，悬臂梁置于真空中，悬臂梁上的通道可以使生物反应发生在液体环境中，不仅实现了生物反应在生理环境（液相）中的测量，还可以进行实时检测。这些器件的研究已经检测出了单个细胞在生长过程中的质量变化[115,116]，检测出了血清中低至10ng/mL的癌症标志物[117]，以及浓度低于nM级的免疫球蛋白[113]。

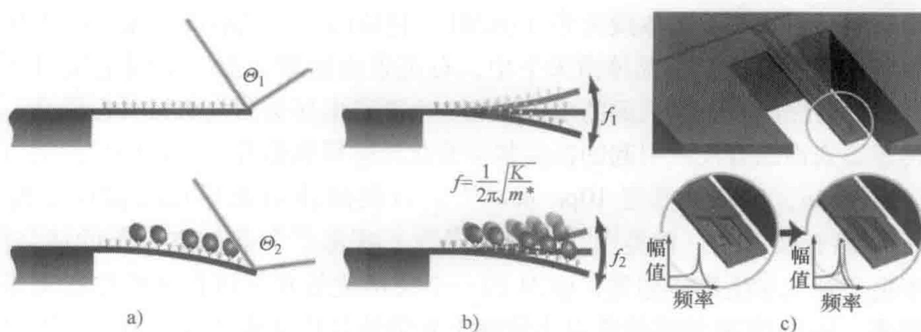


图3-5 两种不同模式的基于微悬臂梁的力学生物传感器示意图。在这两种模式中，悬臂梁都使用了合适的受体或捕捉分子进行了功能化。a）静态微悬臂梁生物传感器将分子的结合与悬臂的偏向相关联。b）动态微悬臂梁生物传感器通过振荡频率的改变来感受生物分子的结合。结合材料的质量可以计算得到，因为振荡频率f的偏向或改变和悬臂梁的弹性系数（spring constant，K）与有效质量（m^*）相关。c）因为液体的粘滞阻尼会极大降低动态悬臂梁传感器的敏感性，Burg等人构建了一个在悬臂梁内包含有纳米流控通道的器件［Burg，T. P. et al.，Nature，446（7139），1066，2007］

3.3.3 光学生物传感器

光学生物传感器是应用最广泛地用于研究生物分子相互作用的无标记生物传感平台，因为这类传感器易于操作、敏感性高，而且产生的数据包含的信息量大。仅在2008年，就有1400多篇关于光学生物传感器的文章发表[118]。相较于其他多种电化学和力学传感平台，光学生物传感器在操作方面来说更为简单灵活。此外，光学生物传感器的敏感性不会因为分析缓冲液的生理盐分与粘性而大大降低，因此适用样品的范围更大。使用光学生物传感器的无标记检测方法包括折射率检测、光吸收检测和拉曼光谱检测[119]，其中最常用的是折射率检测。折射率检测是基于光对折射率改变的敏感性；生物分子的折射率比缓冲液大，例如蛋白的是1.45，而水的是1.33，所以可通过相互作用后的光特性进行检测。已有多种基于折射率检测的光学生物传感器，包括SPR、光纤、平面波导、干涉仪、光子晶体和共振腔。

3.3.3.1 SPR与SPRi（表面等离子体共振与表面等离子体共振成像）

首次报道于1983年的基于SPR的生物传感器[120]，是目前使用最广泛的光学生物传感器。到2008年为止，总共有24家制造业供应该类研究平台，包括GE、Bio-Rad、Biosensing Instruments 和 Reichert[118]。SPR检测是依赖于消逝场对电介质的局部折射率变化的敏感性。在大多数SPR仪器中，消逝场是由光与金属膜（通常为金）耦合产生的表面等离子模式相关，是通过棱镜形成的全内反射（Total Internal Reflection，TIR）（见图3-6）。形成全内反射的条件与金属薄膜耦合的光的波长与入射角随着金属表面介质的折射率改变而改变。一个流动池将生物分子传送到金属薄膜表面，在这里分析物与固定的受体结合，使局部折射率发生改变。仪器实时记录这个折射率变化，并将该变化称为共振波长（角度型SPR）或者折射光强度的变化（SPRi）。传统的角度型SPR比SPRi具有更好的检测限，SPR的折射率检测限一般在$10^{-6}\sim10^{-8}$折射分辨率单位（Refractive Index Unit，RIU），而SPRi的折射率检测限一般在$10^{-5}\sim10^{-6}$ RIU[119,121]，但是SPR的每个光源每次只能检测单一区域的结合反应。然而，SPRi使用CCD阵列检测整个芯片表面的反射光强度，能够实现阵列化，并能同时对多个结合反应进行传感。可以同时检测的反应的数量仅由仪器的空间分辨率（~4μm）以及功能化的阵列密度决定[24]，而第二个问题已经通过微阵列方法得到了广泛解决。在一个SPRi芯片上实现100个反应点是常见的，可达10000个反应点的系统也已有报道[122]。基于这种高通量潜力，将SPRi作为多路传输床旁检测器件具有很好的前景。许多SPRi的研究已经利用它进行了多路传输筛选与鉴定，而不仅仅是检测[123]。而角度型SPR更倾向于进行高敏感性测量。已有一些商业化产品，包括BIA-CORE公司的FlexChip[124,125]，GWC公司的SPRimager[126,127]，和Texas Instrument公司的Spreeta system[128,129]。除了Spreeta的仪器之外，其他小组已经开发了便携式SPRi系统，正在为实现床旁检测铺平

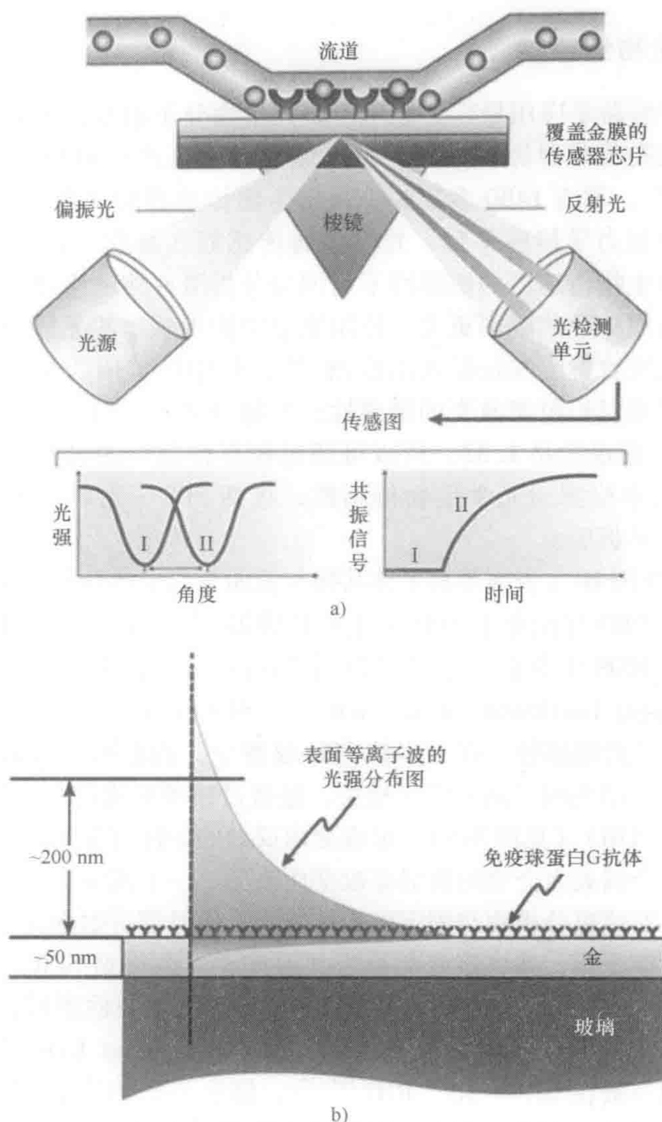


图 3-6　a）在表面等离子体共振生物传感器中，生物分子与固定化受体的结合会改变从金属薄膜反射的光的耦合特性（是耦合角度）。在一定时间内的记录中，这种耦合角度的改变会产生能够说明分子结合过程的传感曲线［Cooper，M. A.，Nature Reviews Drug Discovery，1（7），515，2002］。b）光的耦合特性对表面等离子波（SPW）的折射率变化很敏感，SPW 可以从金属-介质界面延伸大约 200nm（强度为 1/e）。图中用免疫球蛋白 G 抗体来示意

道路[130-132]。不像前面提及的多路传输设备，SPRi 的优势在于可以让用户根据功能化的位置定义不同的敏感区域，而且 SPRi 传感器芯片的金属表面（主要是金）一般比较坚固。这极大地减小了在对多路传输电化学或力学传感器进行设备功能化时所遇到的仪器校准困难。作为一种生物敏感平台，SPR 金表面的生物功能化有大量的文献可供参考。金表面是在功能化和生物表面分析标准化方面最常见，且理解最深入的表面之一[133]。金最重要的特性就是具有生物相容性，并对硫醇基具有很强的结合力（几乎近于共价结合），这使得生物分子和无垢自组装单分子层（SAM）易于结合[134,135]。尽管有这么多优势，SPRi 还是没有在临床或床旁检测中获得大范围的应用。

正如前面提到的，SPR 的流行一部分来自于这个技术带来的详细的结合反应信息。设计得当的实验可以同时得到定性与定量的信息，比如结合反应的敏感性、强度、动态结合参数以及热力学参数，同时还可以确定目标分子的活性浓度。但是，想要获得有意义的信息，重点必须放在光学生物敏感实验的设计、执行与分析上。在使用光学生物传感器时，一个不好的现状就是许多研究者由于实验执行不当或分析错误，从他们的数据中得出了错误的结论。Rich 和 Myszka 综述了 1998 年到 2008 年每年的光学生物传感器文献，他们发现很多都在某些方面存在着重要的缺陷[118,136,137]。这些综述对于理解光学生物传感技术的合理应用提供了很好的资料，也为该类仪器的广泛应用范围进行了良好评论。

3.3.3.2　基于光栅的传感器

光纤与平面波导都可以用在表面等离子波（SPW）生物传感器中，它们的工作方式与 SPR 类似。在这些情况下，光纤或者波导代替了棱镜的功能，将光与金属层耦合形成等离子共振波以及相对应的消逝场，用来感受介质中折射率的变化。或者，在非表面等离子共振的结构中，光纤和平面波导则是依靠光与光栅结构的耦合。一个光栅由传感器表面的一个周期性物理干扰组成；光以特定角度、波长与光栅耦合，这些参数由光纤或波导的有效折射率（n_{eff}）以及光栅的周期决定。生物分子的结合会改变有效折射率，从而实现实时检测。在光纤器件中，光栅蚀刻在光纤芯或者直接包裹在光纤芯的包覆层里，这种由生物功能化的光栅作为传感区域（见图 3-7a）。虽然这类器件在感应负载、张力、温度和振动[138]等方面应用更为广泛，但是它们在生物传感中的应用例子也有很多，包括使用一个折射率为 7×10^{-6} RIU 的器件检测浓度低至 0.7μg/mL，长度为 20 个碱基对的 DNA[139]，在 2～100μg/mL的动态范围实时监测抗体结合，从原大肠杆菌溶菌产物中检测抗原[140]，从糖溶液中检测血红蛋白，估计其敏感度可达 0.005% 血红蛋白的浓度改变[141]。虽然光纤光栅的制备便宜简单，但是敏感性相对较差[119]。

光栅耦合平面波导的制备也很方便便宜，因为它由一个沉积在玻璃基底上的薄膜波导组成，可以通过光刻或印刷技术将光栅刻蚀在玻璃基底上[142]。光波导模式谱（Optical Waveguide Light-mode Spectroscopy，OWLS）是这种传感形式下很有名的实

现方式之一；这些传感器检测由光栅上折射率变化引起的耦合角变化（见图3-7b）。它们已被用于生物传感，包括对浓度低至100ng/mL的除草剂氟乐灵的抗体捕捉[143]，对浓度低至0.5ng/mL的真菌毒素的检测[144]。光波导模式谱更广泛地被用于研究不同材料表面的构造和生物分子吸附动力学[145-147]。光波导模式谱不具有多路传输检测的性能，但是另外一个类似的使用平面波导光栅的技术——波长通信光学传感器（Wave-length-Interrogated Optical Sensors，WIOS），可以解决这个问题。一个含有24个不同敏感点的器件已经被用于在牛奶中同时检测4类不同的家畜抗体，根据抗体的类型，检测限范围为0.5～34ng/mL[148]。

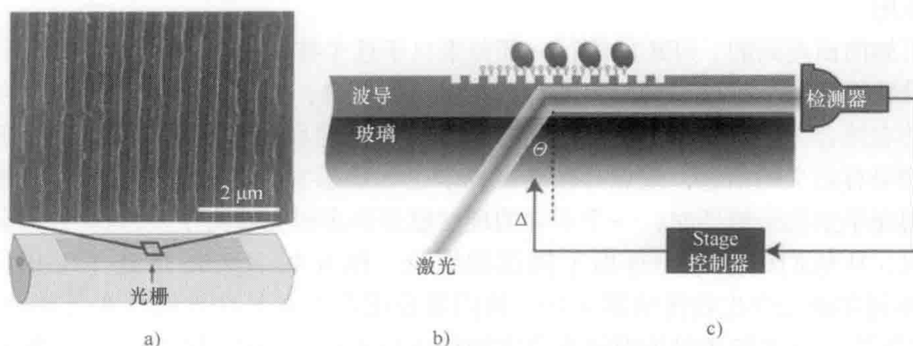


图3-7 基于光栅的生物传感器有多种构造，图中描述了其中两种：a）布拉格光栅（Bragg grating）蚀刻在包裹D形光纤的包覆层里。[Smith，K.H.，et al.，Applied Optics，45（8），1669，2006]。b）光波导模式谱（OWLS）生物传感器在生物分子结合中通过改变stage角度来保持耦合。这些随时间改变的记录结果形成传感曲线

3.3.3.3 干涉型传感器

3.3.3.3.1 Mach-Zehnder干涉仪

在一个Mach-Zehnder干涉仪（MZI）中，一个单频的相关偏振光源被分为两路。样品放置在其中一个光路上，光与样品的反应会造成光的相位偏移，另一路光则作为参考。然后光会再合并，传感臂上样品引起的相位偏移会导致干涉，使光在强度上发生可以检测的变化。虽然传统的方法是在自由空间，MZI也可以构建在平面结构上，使用波导来分路与重组光线，这称为集成MZI。在这样的装置里，传感臂被功能化，样品的结合反应改变了波导的消逝场中的折射率，这样就对传播光的相位进行了调制，导致在与参考臂光线结合时产生干涉（见图3-8）。集成MZI的第一个生物传感应用是使用固定的捕获抗体对人类绒膜促性腺激素（Human Chorionic Gonadotropin，HCG）进行检测，检测浓度低至50pM[149]。该器件的折射率检测限为5×10^{-6}RIU。但是通过对MZI制备与分析过程的提高改进，检测限已降至10^{-7}RIU[150]，这与大多数SPR器件具有同等水平。MZI还具有其他生物传感应用，包括对免疫球蛋白的检测，检测限低至1ng/mL[151]，以及

从浓度低至10pM的突变基因序列中区分野生型DNA（58-mer）[152]。关于MZI的生物传感报道自从1990年之后就很少出现了。这可能是由于MZI在多路传输化上的困难，而且这类仪器需要比较长的敏感区域才能够激发出可检测信号。长的敏感区域不仅仅只是需要设备中大一点的封装，还会由于消耗增加而降低敏感性。更近的一篇文献通过展示一个使用漩涡式波导管作为传感器的多路传输器件，使这两个问题都得到了解决[153]。该器件有6个传感器，其中4个被不同的抗体功能化（每个抗体2个传感器），剩下的2个作为参考传感器。表面覆盖区的相应传感器响应强度为0.3pg/mm^2。然而，集成MZI的生物传感应用是否会对生物医学研究产生重要的影响尚未可知。

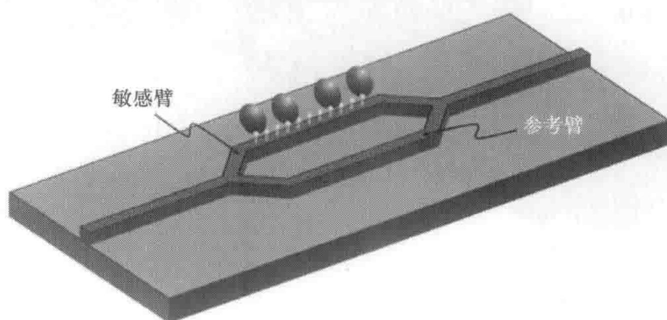


图3-8 基于芯片的Mach-Zehnder干涉仪生物传感器示意图。敏感臂周围折射率的改变引发相位改变，会导致其与参考臂光线汇合时产生干涉

3.3.3.3.2 杨氏干涉仪

杨氏干涉仪（Young's Interferometer，YI）可以像MZI那样被集成到芯片表面，用于生物传感。与MZI相似，YI将光用一个波导分为多个光路，其中一个是参考臂。但是，并不将光线重新合并成一个波导，而是使用一个CCD相机记录来自光输出的干涉条纹（见图3-9），这样就可以在单个参考的情况下实现多路传输传感。第一个用于传感的集成YI出现在1994年[154]，该技术有确定的折射率，检测限为10^{-7}RIU[155]。YI随后被用在了多个概念性应用的实例中。比如，一个含有3个样品臂和1个参考臂的多路传输设备实现了1型单纯疱疹病毒（Herpes Simplex Virus Type 1，HSV-1）的生物传感[156]。作者实现了血清中10^5 HSV-1离子的检测以及缓冲液中10^3离子的检测，表现出了器件微型化及其在床旁检测应用的潜力[157]。Hoffman等人开发了一种平面波导YI，他们使用该器件检测了免疫球蛋白对G蛋白的捕捉结合动力学，而且展示了该器件与生物素-链亲和素功能化技术的结合[158]。作者报道了一个对应于13fg/mm^{2}表面覆盖的折射率检测限为10^{-9}RIU，是任何光学生物传感器报道的最低量。然而，值得一提的是，虽然有很多报道说明了MZI和YI的多路传输检测，但是干涉型生物传感并没有被证实能够稳定实现高通量多

路传输检测，因为设备需要较大的感受区域，而且每增加一个敏感臂，分析的复杂性就会大大增加。

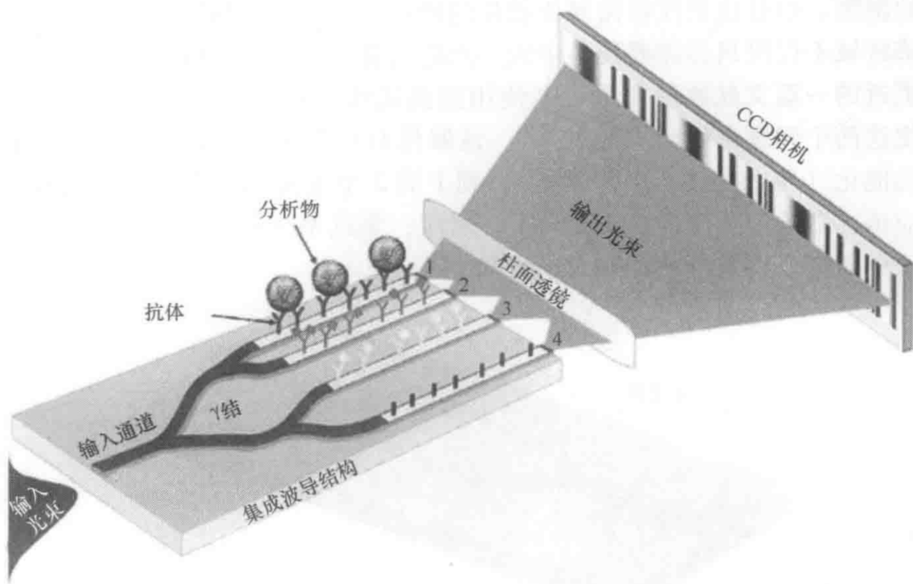


图3-9　一种多路传输的集成杨氏干涉仪示意图。不同种类的特异性抗体被功能化在波导臂上，因此分析物的特异性识别与结合会改变局部折射率，导致CCD检测到的干涉模式改变［Ymeti，A. et al.，Nano Letters，7（2），394，2007］

3.3.3.4　谐振腔传感器

谐振腔代表了发展最快、最具潜力的一种无标记光学生物传感技术，其优点在于具有很好的敏感性而且能被集成在多路传输芯片器件上。谐振腔传感器中包含微球体（见图3-10a）、微型环芯（见图3-10b）、微环（见图3-2a和3-2b）和微毛细管，其中光线与一个限制特定波长的光学腔耦合；这种限制在透射谱上形成了一个狭窄凹陷。在谐振腔外环绕且能够同相返回的光线波长被称为谐振波长，这个波长可表示为：$\lambda = 2\pi r n_{eff}/m$，其中$\lambda$为光的波长，$r$为谐振腔的半径，$n_{eff}$为波导模的有效折射率，m为整数。谐振腔的一个光纤或者总线波导向腔体提供光线进行耦合，并使光线离开腔体以进行透射谱记录。谐振波波长就如透射谱上的凹陷，因为谐振条件是在从光纤/波导到达检测器的光线中提取功率的[159,160]。谐振波长对有效折射率的依赖性是随消逝场距谐振腔表面的距离而呈指数延伸和消减，正如本章提到的其他光学传感器一样，正是这一关系形成了传感机制。通过改变有效折射率，生物分子在谐振腔的结合会改变该结构所形成的谐振波长。与前面提到的其他消逝场传感技术（如SPR、光栅耦合传感器和干涉器）相比，在其他技术中，每个光子与生物分子只作用一次，而在与谐振腔耦合的光子中，每次环绕谐振腔都可以与生物分子相互作用，在有些谐振腔中可达数千次[160]。这个特性使得即使很小

的器件也可具有很高的敏感性，而这在干涉仪等其他光学生物传感器中是不可能实现的。一个光子在消散前能够环绕谐振腔的次数与谐振器的品质因数（Q）相关，而且决定了设备的敏感性[160]。根据方程 $Q=\lambda_r/\delta\lambda_r$，$Q$ 是由谐振波长对应的共振凹陷的半高全宽（$\delta\lambda_r$）决定的。因此，越高的品质因数 Q 对应越窄的透射谱凹槽，据此可以提高谐振波长的检测敏感性。生物传感器中使用的光学腔类型有微球体、微毛细管以及如微型环芯和微环等微加工芯片结构。

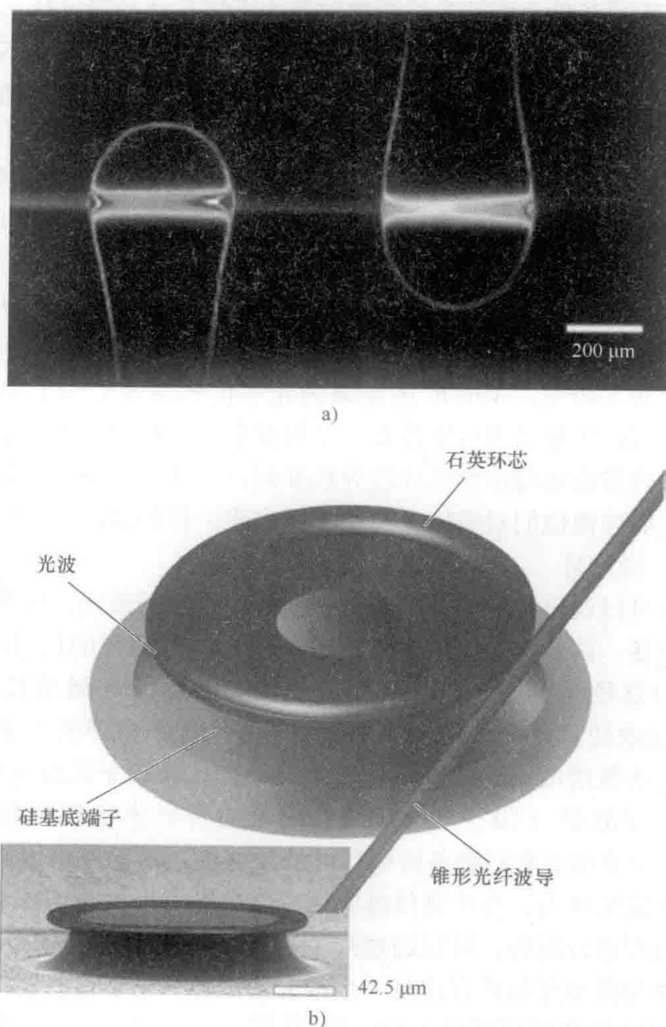


图3-10 谐振腔生物传感器限制了光的波长，因为光在环绕谐振腔时会加强其干涉。因为共振频率对周围折射率的干扰非常敏感而实现生物传感。例如 a）硅胶微球体［Vollmer, F., et al., Biophysical Journal, 2003］和 b）构建在硅基底上的微型环芯［Vahala, K. J., Nature, 424 (6950), 2003］

3.3.3.4.1 微球体和微型环芯

微球体的品质因数可达10^6，而且它的检测限可低至10^{-7}RIU[161,162]。共振腔微球体一般是通过熔融光纤或玻璃棒尖端[119]构建，它必须被放置在锥形光线旁并与之对齐。共振微球体生物传感器研究实例已有很多，可用来检测蛋白酶活性，如对胰蛋白酶的检测限可达10^{-4}单位/mL[163]；可对甲型流感病毒颗粒检测并定量[160]；对DNA中单个核苷酸不匹配的检测，检测限达6pg/mm^2[164]。用于DNA检测的器件使用了放置在单个锥形光线旁边的两个不同尺寸的微球体。因为尺寸的不同，每个微球体都有一个特异性共振波长而且能够同时进行通信。不考虑概念验证性研究的话，基于微球体的共振腔生物传感器与大规模多路传输是相排斥的，因为在微球体与锥形光纤之间需要敏感性校准，还因为这些设备与平面制备技术不相容[25]。Armani等开发了一种具有非常高品质因子（大于10^8）的微型环芯共振腔，在制备上使用的就是平面印刷技术。作者报道说通过固定的白细胞介素-2（IL-2）抗体的捕捉，可以从稀释10倍的胎牛血清中实现对白细胞介素-2的单分子无标记检测[165]。这个方法虽令人印象深刻，但是同时也引发了不少关于报道中提到的敏感机制[166]以及观察到的质量传输[167]等方面的问题，说明还是需要对超灵敏的光学生物传感进行深入研究。Armani的结果为光学传感设置了一个很高的标准，但并未着眼于我们的高通量多路传输需要。虽然微型环芯可以使用光刻技术制备在芯片上，但是这种设备需要与锥形光纤波导校准耦合。此外，微型球体与微型环芯系统本身固有的脆弱性使他们对流体，尤其是像血浆一样的粘性流体特别敏感。

3.3.3.4.2 微型环

平面微型环可以说已经成为共振腔传感器最受欢迎的形式，因为它体积小、敏感性高、易于制备，而且具有实现多路传输的潜力。微型环的尺寸有一定的不同，但是几乎所有的直径都在数十微米级别，相较于需要1cm敏感长度的干涉仪设备[61]而言就更受欢迎。微型环共振器并不会因为体积小而降低敏感性，因为共振腔可以使光反应次数增加，正如前面讨论过的一样。相较于微型球体与微型环芯，微型环的品质因子较低（$10^4 \sim 4\times10^4$），记录的折射率检测限较高（$10^5 \sim 10^7$ RIU）[31,168,169]，但是由于它们制备简单且可批量制备，具有多路传输的功能而且具有与其他元件集成的潜力，在生物传感应用中非常吸引人。微型环共振器可以使用标准硅微加工过程进行制备，可以通过片上总线波导实现多个微型环的被动校准，相较于微型球体与微型环芯而言这是一个很大的优势。由于这些器件普遍是建立在硅基底之上，波导与微型环可以由聚合物[169,170]、氧化硅[171,172]、氮化硅[168,173,174]以及SOI[175-177]制备。使用微型环共振器进行敏感性多路传输检测与结合分析是这种传感平台的优势体现。使用一个含有5个独立微型环的器件，Ramachandran等人报道了O157:H7大肠杆菌（E. coli O157:H7）与抗体功能化的微型环的特异结合过程，实现了对互补DNA探针的检测以及对免疫球蛋白G（IgG）的定量检测[172]。虽然不只是针对该器件，但其存在3个很明显的不足之处：①相对低的采

集率；②缺少集成流体技术；③缺乏高通量功能化技术。Ramachandran 等人的器件，每个微型环的扫描速度为15s，如果所有的微型环均需扫描，那么器件的检测频率就被限制在75s[172]。要获得结合动力学参数并且实现真正的高通量多路传输检测需要更快的扫描率。Carlborg 等人[168]研制出了一种含有集成流路以及使用一次性芯片所需的外围组件的器件。设备特性表明折射率检测限为 5×10^{-6}RIU，质量密度检测限为 0.9pg/mm²。作者虽然对该器件的温度敏感性特征进行了报道[178]，但是还没有将其用于生物传感实验的报道。我们以及伊利诺伊大学香槟分校的 Bailey 小组广泛使用的另一个设备直接解决了扫描速度与流控技术的集成问题，而且我们两个小组都在微型环的不同功能化方面进行了技术改进[179,180]。这个平台具有可拆卸的微流控腔，并且具有高速扫描器件，这个扫描器件只需要不到10s[31]就可以对设备上的32 个微型环进行扫描。Bailey 小组研究报道了对血清中浓度为2ng/mL[177]的癌胚抗原（CEA）检测，对白细胞介素-2 与白细胞介素-8 中 T 淋巴细胞分泌物（Jurkat T lymphocyte secretion）检测[181]，对多个 micro RNA 检测，并达到了单核苷酸多态性的区分[182]，以及对混合样品中的 5 个蛋白质标记物的检测[183]。这个小组还进行了全面的理论与实验分析来表征微型环的质量灵敏度与消逝敏感场，研究表明微型环的质量灵敏度为 1.5pg/mm²，消逝场中 $1/e$ 的消减距离为63nm[60]。这种特性在生物传感器领域非常少见，虽然这些信息依赖于对实验的设计以及结果的具体阐释。在多路传输功能化中，Bailey 使用了一个 6 通道的微流控系统对微型环进行不同的功能化[183]。同样，使用这种基于微型环的生物传感器，我们小组使用压电传感器一次性在多个芯片上对不同的微型环进行了不同的功能化，提供了一种快速批量测量的方法[180]。另外一种解决前面提到的扫描速度问题的方法是由 Xu 等人[175]提出来的。不用提高扫描速度，研究者们使用单一的波导在不同的半径下对 5 个微型环进行操作。因为不同直径的微型环产生不同的共振波长，Xu 等人通过每个微型环结合特异性免疫球蛋白捕获分子实现了对共振频率变化的区分。除了同时对两种不同免疫球蛋白抗体进行特异性识别外，研究者们还将传感器的质量灵敏度提高到了 0.3pg/mm²。很明显，使用微型环共振器的器件在实验应用走向临床应用方面已有了很大进步。灵敏性高、制备简单、多路传输以及具有集成潜力的特性结合，已经使基于微型环共振器的器件成为了生物传感领域中最具潜力的光学传感技术之一。

3.4　展望与总结

令人沮丧的是，生物传感器技术大部分还局限在研究领域，极少数已用于临床、公众或者床旁检测环境中，虽然对这些应用的需求非常大。在生物传感文献的综述中，甚至在这一章中，都可以很明显地发现这不是缺少新的传感技术或者敏感性增强技术。相反，生物传感领域一直在不断地推出具有新的或改良方法的新设备

来实现类似的目的。经常有具有潜力的新技术在医疗、药物开发、环境监测与防护等方面，但仍达不到预期的目标。明显，在实现技术的有力应用方面需要更多的关注。

全集成设备为实际应用提供了很多可能，但是为了获得更多的推动力，并将生物传感器作为一种有效的工具，研究内容应该集中在使生物传感器产生最直接、最有意义作用的战略领域。更为集中，应用驱使，合作研究与开发工作，可能会提高战胜目前妨碍生物传感器应用于床旁检测环境的障碍的可能性。比如，瞄准最为需要的特定需求，就会吸引用于传感器开发和临床实验所需的资金资助。简单来说，技术已经不再是生物传感器应用于医疗中的限制因素，而系统集成以及以应用为中心的生物传感器设计已经越来越成为主要问题。

在过去的几十年中，研究者们投入了巨大的努力来开发能够对生物医学与医疗领域产生影响的传感技术。这些研究努力开发了建立于一系列传感方式（比如，电化学、力学、光学）之上的各种传感技术。然而，没有一种全能通用的生物传感技术。在本章中，我们对应用型传感器开发中重要的设计因素进行了讨论。①生物传感器必须对如唾液、血液或尿液等复杂样品中的目标分析物具有敏感性与选择性。②无标记检测能够降低实验时间、成本与复杂度，而且比基于标志物的方法更灵活。③多路传输可以通过在线控制增强设备可靠性，并能增加实验信息密度，因此可以减少多路检测相关的成本。④除传感器之外，一个包括外围仪器（比如，光源、检测器和微处理器）与样品处理能力（比如，泵与微流控通道）的全集成平台，是对于将这些设备用于实验室之外，面向床旁检测所必需的。

硅光子光学生物传感器是能够将所有这些设计特征集成的最有潜力的技术。作为一种光学传感技术，这些设备是无标记的，因为它们依靠的是分析物固有的折射率来产生信号。这种传感器的小尺寸与灵敏性能够通过使用芯片加工实现大规模多路并行传感，极大减小了将上千个器件制备在单个芯片上的成本与复杂度。此外，利用微电子制备技术，硅光子生物传感器可以与平面芯片光源、检测器以及微处理器集成。微流控制系统，包括泵、样品准备方法以及光学组件可以有效结合在这些平面结构中。最后，使用硅光子实现全集成生物传感器的障碍似乎比其他传感方式要小得多。

致谢

这项工作由美国国家自然基金会（NSF CBET，项目编号 0930411）和华盛顿研究基金资助。Jeffrey W. Charnberlain 希望借此机会感谢美国自然基金会的研究生研究资助计划。本章作者同时感谢 Jim Kirk 和 Mike Gould 的编辑和有价值的讨论。

参考文献

1. Polanski, M. and N.L. Anderson, A list of candidate cancer biomarkers for targeted proteomics, *Biomarker Insights*, 2007, **1**: 1–48.
2. Sun, Y.S. et al., Effect of fluorescently labeling protein probes on kinetics of protein–ligand reactions, *Langmuir*, 2008, **24**(23): 13399–13405.
3. Kodadek, T., Protein microarrays: Prospects and problems, *Chemistry & Biology*, 2001, **8**(2): 105–115.
4. Hood, L. et al., Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine, *Science*, 2004, **306**(5296): 640–643.
5. Soper, S.A. et al., Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/prognostics, *Biosensors & Bioelectronics*, 2006, **21**(10): 1932–1942.
6. Sidransky, D., Emerging molecular markers of cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2002, **2**(3): 210–219.
7. Wulfkuhle, J.D., L.A. Liotta, and E.F. Petricoin, Proteomic applications for the early detection of cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2003, **3**(4): 267–275.
8. Hernandez, J. and I.M. Thompson, Prostate-specific antigen: A review of the validation of the most commonly used cancer biomarker, *Cancer*, 2004, **101**(5): 894–904.
9. Karlsson, K.A., Bacterium-host protein–carbohydrate interactions and pathogenicity, *Biochemical Society Transactions*, 1999, **27**(4): 471–474.
10. Nagahori, N. et al., Inhibition of adhesion of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to highly mannosylated ligands, *Chembiochem*, 2002, **3**(9): 836–844.
11. Autar, R. et al., Adhesion inhibition of F1C-fimbriated *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* PAK and PAO by multivalent carbohydrate ligands, *Chembiochem*, 2003, **4**(12): 1317–1325.
12. Disney, M.D. et al., Detection of bacteria with carbohydrate-functionalized fluorescent polymers, *Journal of the American Chemical Society*, 2004, **126**(41): 13343–13346.
13. Disney, M.D. and P.H. Seeberger, The use of carbohydrate microarrays to study carbohydrate–cell interactions and to detect pathogens, *Chemistry & Biology*, 2004, **11**(12): 1701–1707.
14. Smith, A.E. and A. Helenius, How viruses enter animal cells, *Science*, 2004, **304**(5668): 237–242.
15. Eisen, M.B. and P.O. Brown, DNA arrays for analysis of gene expression, in *cDNA Preparation and Characterization*, pp. 179–205, Academic press, San Diego, CA, 1999.
16. Heller, M.J., DNA microarray technology: Devices, systems, and applications, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2002, **4**: 129–153.
17. Templin, M.F. et al., Protein microarray technology, *Trends in Biotechnology*, 2002, **20**(4): 160–166.
18. Zhu, H. and M. Snyder, Protein chip technology, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2003, **7**(1): 55–63.
19. Ratner, D.M. et al., Probing protein–carbohydrate interactions with microarrays of synthetic oligosaccharides, *Chembiochem*, 2004, **5**(3): 379–382.
20. Wang, D.N. et al., Carbohydrate microarrays for the recognition of cross-reactive molecular markers of microbes and host cells, *Nature Biotechnology*, 2002, **20**(3): 275–281.
21. Feizi, T. et al., Carbohydrate microarrays—A new set of technologies at the frontiers of glycomics, *Current Opinion in Structural Biology*, 2003, **13**(5): 637–645.
22. Blixt, O. et al., Printed covalent glycan array for ligand profiling of diverse glycan bind-

ing proteins, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, **101**(49): 17033–17038.
23. Bally, M. et al., Optical microarray biosensing techniques, *Surface and Interface Analysis*, 2006, **38**(11): 1442–1458.
24. Campbell, C.T. and G. Kim, SPR microscopy and its applications to high-throughput analyses of biomolecular binding events and their kinetics, *Biomaterials*, 2007, **28**(15): 2380–2392.
25. Jokerst, N. et al., Chip scale integrated microresonator sensing systems, *Journal of Biophotonics*, 2009, **2**(4): 212–226.
26. Myers, F.B. and L.P. Lee, Innovations in optical microfluidic technologies for point-of-care diagnostics, *Lab Chip*, 2008, **8**(12): 2015–2031.
27. Monat, C., P. Domachuk, and B.J. Eggleton, Integrated optofluidics: A new river of light, *Nature Photonics*, 2007, **1**(2): 106–114.
28. Momeni, B. et al., Silicon nanophotonic devices for integrated sensing, *Journal of Nanophotonics*, 2009, **3**: 031001.
29. Balslev, S. et al., Lab-on-a-chip with integrated optical transducers, *Lab Chip*, 2006, **6**(2): 213–217.
30. Seo, S.W., S.Y. Cho, and N.M. Jokerst, A thin-film laser, polymer waveguide, and thin-film photodetector cointegrated onto a silicon substrate, *IEEE Photonics Technology Letters*, 2005, **17**(10): 2197–2199.
31. Iqbal, M. et al., Label-free biosensor arrays based on silicon ring resonators and high-speed optical scanning instrumentation, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2010, **16**(3): 654–661.
32. Seo, S.W. et al., High-speed large-area inverted InGaAs thin-film metal–semiconductor–metal photodetectors, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2004, **10**(4): 686–693.
33. Cho, S.Y. and N.M. Jokerst, Integrated thin film photodetectors with vertically coupled microring resonators for chip scale spectral analysis, *Applied Physics Letters*, 2007, **90**(10): 101105.
34. Cho, S.Y. and N.M. Jokerst, A polymer microdisk photonic sensor integrated onto silicon, *IEEE Photonics Technology Letters*, 2006, **18**(17–20): 2096–2098.
35. Seo, S.W., S.Y. Cho, and N.M. Jokerst, Integrated thin film InGaAsP laser and I X 4 polymer multimode interference splitter on silicon, *Optics Letters*, 2007, **32**(5): 548–550.
36. Balslev, S. et al., Micro-fabricated single mode polymer dye laser, *Optics Express*, 2006, **14**(6): 2170–2177.
37. Seo, J. and L.P. Lee, Disposable integrated microfluidics with self-aligned planar microlenses, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 2004, **99**(2–3): 615–622.
38. Llobera, A. et al., Multiple internal reflection poly(dimethylsiloxane) systems for optical sensing, *Lab on a Chip*, 2007, **7**(11): 1560–1566.
39. Chediak, J.A. et al., Heterogeneous integration of CdS filters with GaN LEDs for fluorescence detection microsystems, *Sensors and Actuators A—Physical*, 2004, **111**(1): 1–7.
40. Llobera, A. et al., Monolithic PDMS passband filters for fluorescence detection, *Lab on a Chip*, 2010, **10**(15): 1987–1992.
41. Ligler, F.S., Perspective on optical biosensors and integrated sensor systems, *Analytical Chemistry*, 2009, **81**(2): 519–526.
42. Zhang, C.S., D. Xing, and Y.Y. Li, Micropumps, microvalves, and micromixers within PCR microfluidic chips: Advances and trends, *Biotechnology Advances*, 2007, **25**(5): 483–514.
43. Oh, K.W. and C.H. Ahn, A review of microvalves, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2006, **16**(5): R13–R39.
44. Beebe, D.J., G.A. Mensing, and G.M. Walker, Physics and applications of microfluidics in biology, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2002, **4**: 261–286.

45. Iverson, B.D. and S.V. Garimella, Recent advances in microscale pumping technologies: A review and evaluation, *Microfluidics and Nanofluidics*, 2008, **5**(2): 145–174.
46. Wang, X.Y. et al., Electroosmotic pumps and their applications in microfluidic systems, *Microfluidics and Nanofluidics*, 2009, **6**(2): 145–162.
47. Mansur, E.A. et al., A state-of-the-art review of mixing in microfluidic mixers, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2008, **16**(4): 503–516.
48. Chang, C.C. and R.J. Yang, Electrokinetic mixing in microfluidic systems, *Microfluidics and Nanofluidics*, 2007, **3**(5): 501–525.
49. Wang, Y.C. and J.Y. Han, Pre-binding dynamic range and sensitivity enhancement for immuno-sensors using nanofluidic preconcentrator, *Lab on a Chip*, 2008, **8**(3): 392–394.
50. Yu, H. et al., A simple, disposable microfluidic device for rapid protein concentration and purification via direct-printing, *Lab on a Chip*, 2008, **8**(9): 1496–1501.
51. Weigl, B.H. and P. Yager, Microfluidics—Microfluidic diffusion-based separation and detection, *Science*, 1999, **283**(5400): 346–347.
52. Gossett, D.R. et al., Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, **397**(8): 3249–3267.
53. Di Carlo, D. et al., Continuous inertial focusing, ordering, and separation of particles in microchannels, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, **104**(48): 18892–18897.
54. Reed, G.T. and A.P. Knights, *Silicon Photonics—An Introduction*, 2004, John Wiley & Sons Ltd, England, U.K.
55. Intel Corporation, Silicon Photonics Research [cited 2011 4/8/2011]; available from: http://techresearch.intel.com/ResearchAreaDetails.aspx?Id=26
56. University of Washington, OpSIS (Optoelectronic Systems Integration in Silicon), 2011 [cited 2011 4/8/2011]; available from: http://depts.washington.edu/uwopsis/
57. Hewitt, P.D. and G.T. Reed, Improving the response of optical phase modulators in SOI by computer simulation, *Journal of Lightwave Technology*, 2000, **18**(3): 443–450.
58. Luxtera, 2011 [cited 2011 4/8/2011]; available from: http://www.luxtera.com/
59. Soref, R.A., J. Schmidtchen, and K. Petermann, Large single-mode rib wave-guides in Ge Si-Si and Si-on-Sio_2, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1991, **27**(8): 1971–1974.
60. Luchansky, M.S. et al., Characterization of the evanescent field profile and bound mass sensitivity of a label-free silicon photonic microring resonator biosensing platform, *Biosensors & Bioelectronics*, 2010, **26**(4): 1283–1291.
61. Erickson, D. et al., Nanobiosensors: Optofluidic, electrical and mechanical approaches to biomolecular detection at the nanoscale, *Microfluidics and Nanofluidics*, 2008, **4**(1–2): 33–52.
62. Newman, J.D. and A.P.F. Turner, Home blood glucose biosensors: A commercial perspective, *Biosensors & Bioelectronics*, 2005, **20**(12): 2435–2453.
63. Pejcic, B. and R. De Marco, Impedance spectroscopy: Over 35 years of electrochemical sensor optimization, *Electrochimica Acta*, 2006, **51**(28): 6217–6229.
64. Daniels, J.S. and N. Pourmand, Label-free impedance biosensors: Opportunities and challenges, *Electroanalysis*, 2007, **19**(12): 1239–1257.
65. Patolsky, F., G.F. Zheng, and C.M. Lieber, Nanowire-based biosensors, *Analytical Chemistry*, 2006, **78**(13): 4260–4269.
66. Sadik, O.A., A.O. Aluoch, and A.L. Zhou, Status of biomolecular recognition using electrochemical techniques, *Biosensors & Bioelectronics*, 2009, **24**(9): 2749–2765.
67. Bellan, L.M., D. Wu, and R.S. Langer, Current trends in nanobiosensor technology, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2011, **3**: 229–246.
68. Yu, X.B. et al., An impedance array biosensor for detection of multiple antibody–antigen interactions, *Analyst*, 2006, **131**(6): 745–750.
69. Lodes, M.J. et al., Use of semiconductor-based oligonucleotide microarrays for influ-

enza A virus subtype identification and sequencing, *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, **44**(4): 1209–1218.
70. Maurer, K. et al., The removal of the t-BOC group by electrochemically generated acid and use of an addressable electrode array for peptide synthesis, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2005, **7**(5): 637–640.
71. Maurer, K. et al., Use of a multiplexed CMOS microarray to optimize and compare oligonucleotide binding to DNA probes synthesized or immobilized on individual electrodes, *Sensors*, 2010, **10**(8): 7371–7385.
72. Cooper, J. et al., Targeted deposition of antibodies on a multiplex CMOS microarray and optimization of a sensitive immunoassay using electrochemical detection, *Plos One*, 2010, **5**(3): e9781.
73. Patolsky, F. et al., Electrical detection of single viruses, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, **101**(39): 14017–14022.
74. Li, C. et al., Complementary detection of prostate-specific antigen using ln(2)O(3) nanowires and carbon nanotubes, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**(36): 12484–12485.
75. Cui, Y. et al., Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species, *Science*, 2001, **293**(5533): 1289–1292.
76. Hahm, J. and C.M. Lieber, Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors, *Nano Letters*, 2004, **4**(1): 51–54.
77. Zhang, G.J. et al., Highly sensitive measurements of PNA–DNA hybridization using oxide-etched silicon nanowire biosensors, *Biosensors & Bioelectronics*, 2008, **23**(11): 1701–1707.
78. Malhotra, B.D., A. Chaubey, and S.P. Singh, Prospects of conducting polymers in biosensors, *Analytica Chimica Acta*, 2006, **578**(1): 59–74.
79. Hu, P. et al., Self-assembled nanotube field-effect transistors for label-free protein biosensors, *Journal of Applied Physics*, 2008, **104**(7): 074310–074315.
80. Star, A. et al., Label-free detection of DNA hybridization using carbon nanotube network field-effect transistors, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, **103**(4): 921–926.
81. Zheng, G.F. et al., Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays, *Nature Biotechnology*, 2005, **23**(10): 1294–1301.
82. Stern, E. et al., Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires, *Nature*, 2007, **445**(7127): 519–522.
83. Yang, Y.T. et al., Zeptogram-scale nanomechanical mass sensing, *Nano Letters*, 2006, **6**(4): 583–586.
84. Marx, K.A., Quartz crystal microbalance: A useful tool for studying thin polymer films and complex biomolecular systems at the solution–surface interface, *Biomacromolecules*, 2003, **4**(5): 1099–1120.
85. Cooper, M.A. and V.T. Singleton, A survey of the 2001 to 2005 quartz crystal microbalance biosensor literature: Applications of acoustic physics to the analysis of biomolecular interactions, *Journal of Molecular Recognition*, 2007, **20**(3): 154–184.
86. Seker, S., Y.E. Arslan, and Y.M. Elcin, Electrospun nanofibrous PLGA/fullerene-C60 coated quartz crystal microbalance for real-time gluconic acid monitoring, *IEEE Sensors Journal*, 2010, **10**(8): 1342–1348.
87. Hianik, T. et al., Detection of aptamer–protein interactions using QCM and electrochemical indicator methods, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, **15**(2): 291–295.
88. Hook, F. et al., Characterization of PNA and DNA immobilization and subsequent hybridization with DNA using acoustic-shear-wave attenuation measurements, *Langmuir*, 2001, **17**(26): 8305–8312.
89. Su, X.D. et al., Detection of point mutation and insertion mutations in DNA using a quartz crystal microbalance and MutS, a mismatch binding protein, *Analytical Chemistry*, 2004, **76**(2): 489–494.
90. Liebau, M., A. Hildebrand, and R.H.H. Neubert, Bioadhesion of supramolecular

structures at supported planar bilayers as studied by the quartz crystal microbalance, *European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2001, **30**(1): 42–52.

91. Shen, Z.H. et al., Nonlabeled quartz crystal microbalance biosensor for bacterial detection using carbohydrate and lectin recognitions, *Analytical Chemistry*, 2007, **79**(6): 2312–2319.
92. Mahon, E., T. Aastrup, and M. Barboiu, Dynamic glycovesicle systems for amplified QCM detection of carbohydrate-lectin multivalent biorecognition, *Chemical Communications*, 2010, **46**(14): 2441–2443.
93. Briand, E. et al., Combined QCM-D and EIS study of supported lipid bilayer formation and interaction with pore-forming peptides, *Analyst*, 2010, **135**(2): 343–350.
94. Linden, M.V. et al., Characterization of phosphatidylcholine/polyethylene glycol-lipid aggregates and their use as coatings and carriers in capillary electrophoresis, *Electrophoresis*, 2008, **29**(4): 852–862.
95. Cooper, M.A. et al., Direct and sensitive detection of a human virus by rupture event scanning, *Nature Biotechnology*, 2001, **19**(9): 833–837.
96. Dickert, F.L. et al., Bioimprinted QCM sensors for virus detection—Screening of plant sap, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2004, **378**(8): 1929–1934.
97. Su, X.L. and Y.B. Li, A self-assembled monolayer-based piezoelectric immunosensor for rapid detection of *Escherichia coli* O157: H7, *Biosensors & Bioelectronics*, 2004, **19**(6): 563–574.
98. Su, X.L. and Y.B. Li, A QCM immunosensor for *Salmonella* detection with simultaneous measurements of resonant frequency and motional resistance, *Biosensors & Bioelectronics*, 2005, **21**(6): 840–848.
99. Ma, Z.W., Z.W. Mao, and C.Y. Gao, Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering, *Colloids and Surfaces B—Biointerfaces*, 2007, **60**(2): 137–157.
100. Fawcett, N.C. et al., QCM response to solvated, tethered macromolecules, *Analytical Chemistry*, 1998, **70**(14): 2876–2880.
101. Rabe, J. et al., Monolithic miniaturized quartz microbalance array and its application to chemical sensor systems for liquids, *IEEE Sensors Journal*, 2003, **3**(4): 361–368.
102. Fritz, J. et al., Translating biomolecular recognition into nanomechanics, *Science*, 2000, **288**(5464): 316–318.
103. Backmann, N. et al., A label-free immunosensor array using single-chain antibody fragments, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, **102**(41): 14587–14592.
104. Wu, G.H. et al., Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers, *Nature Biotechnology*, 2001, **19**(9): 856–860.
105. Gupta, A.K. et al., Anomalous resonance in a nanomechanical biosensor, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, **103**(36): 13362–13367.
106. Ilic, B., Y. Yang, and H.G. Craighead, Virus detection using nanoelectromechanical devices, *Applied Physics Letters*, 2004, **85**(13): 2604–2606.
107. Gupta, A., D. Akin, and R. Bashir, Single virus particle mass detection using microresonators with nanoscale thickness, *Applied Physics Letters*, 2004, **84**(11): 1976–1978.
108. Johnson, L. et al., Characterization of vaccinia virus particles using microscale silicon cantilever resonators and atomic force microscopy, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 2006, **115**(1): 189–197.
109. Ilic, B. et al., Single cell detection with micromechanical oscillators, *Journal of Vacuum Science & Technology B*, 2001, **19**(6): 2825–2828.
110. Park, K. et al., 'Living cantilever arrays' for characterization of mass of single live cells in fluids, *Lab on a Chip*, 2008, **8**(7): 1034–1041.
111. Ilic, B. et al., Enumeration of DNA molecules bound to a nanomechanical oscillator, *Nano Letters*, 2005, **5**(5): 925–929.

112. Lee, J.H. et al., Immunoassay of prostate-specific antigen (PSA) using resonant frequency shift of piezoelectric nanomechanical microcantilever, *Biosensors & Bioelectronics*, 2005, **20**(10): 2157–2162.
113. Burg, T.P. et al., Weighing of biomolecules, single cells and single nanoparticles in fluid, *Nature*, 2007, **446**(7139): 1066–1069.
114. Barton, R.A. et al., Fabrication of a nanomechanical mass sensor containing a nanofluidic channel, *Nano Letters*, 2010, **10**(6): 2058–2063.
115. Godin, M. et al., Using buoyant mass to measure the growth of single cells, *Nature Methods*, 2010, **7**(5): 387–390.
116. Bryan, A.K. et al., Measurement of mass, density, and volume during the cell cycle of yeast, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, **107**(3): 999–1004.
117. von Muhlen, M.G. et al., Label-free biomarker sensing in undiluted serum with suspended microchannel resonators, *Analytical Chemistry*, 2010, **82**(5): 1905–1910.
118. Rich, R.L. and D.G. Myszka, Grading the commercial optical biosensor literature—Class of 2008: 'The Mighty Binders', *Journal of Molecular Recognition*, 2010, **23**(1): 1–64.
119. Fan, X.D. et al., Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review, *Analytica Chimica Acta*, 2008, **620**(1–2): 8–26.
120. Liedberg, B., C. Nylander, and I. Lundstrom, Surface-plasmon resonance for gas-detection and biosensing, *Sensors and Actuators*, 1983, **4**(2): 299–304.
121. Homola, J., Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species, *Chemical Reviews*, 2008, **108**(2): 462–493.
122. Boozer, C. et al., Looking towards label-free biomolecular interaction analysis in a high-throughput format: A review of new surface plasmon resonance technologies, *Current Opinion in Biotechnology*, 2006, **17**(4): 400–405.
123. Qavi, A.J. et al., Label-free technologies for quantitative multiparameter biological analysis, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2009, **394**(1): 121–135.
124. Wassaf, D. et al., High-throughput affinity ranking of antibodies using surface plasmon resonance microarrays, *Analytical Biochemistry*, 2006, **351**(2): 241–253.
125. Usui-Aoki, K. et al., A novel approach to protein expression profiling using antibody microarrays combined with surface plasmon resonance technology, *Proteomics*, 2005, **5**(9): 2396–2401.
126. Dhayal, M. and D.A. Ratner, XPS and SPR analysis of glycoarray surface density, *Langmuir*, 2009, **25**(4): 2181–2187.
127. Corn, R.M. et al., Fabrication of DNA microarrays with poly(L-glutamic acid) monolayers on gold substrates for SPR imaging measurements, *Langmuir*, 2009, **25**(9): 5054–5060.
128. Spangler, B.D. et al., Comparison of the Spreeta (R) surface plasmon resonance sensor and a quartz crystal microbalance for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin, *Analytica Chimica Acta*, 2001, **444**(1): 149–161.
129. Chinowsky, T.M. et al., Performance of the Spreeta 2000 integrated surface plasmon resonance affinity sensor, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 2003, **91**(1–3): 266–274.
130. Codner, E.P. and Corn, R.M., Portable Surface Plasmon Resonance Imaging Instrument, 2006, Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison, WI.
131. Fu, E. et al., SPR imaging-based salivary diagnostics system for the detection of small molecule analytes, *Oral-Based Diagnostics*, 2007, **1098**: 335–344.
132. Chinowsky, T.M. et al., Portable 24-analyte surface plasmon resonance instruments for rapid, versatile biodetection, *Biosensors & Bioelectronics*, 2007, **22**(9–10): 2268–2275.
133. Lee, C.Y. et al., Surface coverage and structure of mixed DNA/alkylthiol monolayers on gold: Characterization by XPS, NEXAFS, and fluorescence intensity measurements, *Analytical Chemistry*, 2006, **78**(10): 3316–3325.

134. Laibinis, P.E. et al., Comparison of the structures and wetting properties of self-assembled monolayers of normal-alkanethiols on the coinage metal-surfaces, Cu, Ag, Au, *Journal of the American Chemical Society*, 1991, **113**(19): 7152–7167.
135. Ulman, A., Formation and structure of self-assembled monolayers, *Chemical Reviews*, 1996, **96**(4): 1533–1554.
136. Rich, R.L. and D.G. Myszka, Survey of the year 2006 commercial optical biosensor literature, *Journal of Molecular Recognition*, 2007, **20**(5): 300–366.
137. Rich, R.L. and D.G. Myszka, Survey of the year 2007 commercial optical biosensor literature, *Journal of Molecular Recognition*, 2008, **21**(6): 355–400.
138. Kersey, A.D. et al., Fiber grating sensors, *Journal of Lightwave Technology*, 1997, **15**(8): 1442–1463.
139. Chryssis, A.N. et al., Detecting hybridization of DNA by highly sensitive evanescent field etched core fiber Bragg grating sensors, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2005, **11**(4): 864–872.
140. DeLisa, M.P. et al., Evanescent wave long period fiber Bragg grating as an immobilized antibody biosensor, *Analytical Chemistry*, 2000, **72**(13): 2895–2900.
141. Chen, X. et al., Dual-peak long-period fiber gratings with enhanced refractive index sensitivity by finely tailored mode dispersion that uses the light cladding etching technique, *Applied Optics*, 2007, **46**(4): 451–455.
142. Washburn, A.L. and R.C. Bailey, Photonics-on-a-chip: Recent advances in integrated waveguides as enabling detection elements for real-world, lab-on-a-chip biosensing applications, *Analyst*, 2011, **136**(2): 227–236.
143. Szekacs, A. et al., Development of a non-labeled immunosensor for the herbicide trifluralin via optical waveguide lightmode spectroscopic detection, *Analytica Chimica Acta*, 2003, **487**(1): 31–42.
144. Adanyi, N. et al., Development of immunosensor based on OWLS technique for determining Aflatoxin B1 and Ochratoxin A, *Biosensors & Bioelectronics*, 2007, **22**(6): 797–802.
145. Wittmer, C.R. and P.R. Van Tassel, Probing adsorbed fibronectin layer structure by kinetic analysis of monoclonal antibody binding, *Colloids and Surfaces B—Biointerfaces*, 2005, **41**(2–3): 103–109.
146. Blattler, T.M. et al., High salt stability and protein resistance of poly(L-lysine)-g-poly(ethylene glycol) copolymers covalently immobilized via aldehyde plasma polymer interlayers on inorganic and polymeric substrates, *Langmuir*, 2006, **22**(13): 5760–5769.
147. Horvath, R. et al., Structural hysteresis and hierarchy in adsorbed glycoproteins, *Journal of Chemical Physics*, 2008, **129**(7): 071102.
148. Adrian, J. et al., Wavelength-interrogated optical biosensor for multi-analyte screening of sulfonamide, fluoroquinolone, beta-lactam and tetracycline antibiotics in milk, *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 2009, **28**(6): 769–777.
149. Heideman, R.G., R.P.H. Kooyman, and J. Greve, Performance of a highly sensitive optical wave-guide Mach–Zehnder interferometer immunosensor, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 1993, **10**(3): 209–217.
150. Heideman, R.G. and P.V. Lambeck, Remote opto-chemical sensing with extreme sensitivity: Design, fabrication and performance of a pigtailed integrated optical phase-modulated Mach–Zehnder interferometer system, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 1999, **61**(1–3): 100–127.
151. Shew, B.Y., Y.C. Cheng, and Y.H. Tsai, Monolithic SU-8 micro-interferometer for biochemical detections, *Sensors and Actuators A-Physical*, 2008, **141**(2): 299–306.
152. Sánchez del Río, J., L.G. Carrascosa, F.J. Blanco, M. Moreno, J. Berganzo, A. Calle, C. Domínguez, and L.M. Lechuga, Lab-on-a-chip platforms based on highly sensitive nanophotonic Si biosensors for single nucleotide DNA testing, in *Proceedings of the SPIE: Silicon Photonics II*, Kubby, J.A. and Reed, G.T., ed., 2007, SPIE, San Jose, CA.

153. Densmore, A. et al., Silicon photonic wire biosensor array for multiplexed real-time and label-free molecular detection, *Optics Letters*, 2009, **34**(23): 3598–3600.
154. Brandenburg, A. and R. Henninger, Integrated optical Young interferometer, *Applied Optics*, 1994, **33**(25): 5941–5947.
155. Brandenburg, A., Differential refractometry by an integrated-optical Young interferometer, *Sensors and Actuators B—Chemical*, 1997, **39**(1–3): 266–271.
156. Ymeti, A. et al., Realization of a multichannel integrated Young interferometer chemical sensor, *Applied Optics*, 2003, **42**(28): 5649–5660.
157. Ymeti, A. et al., An ultrasensitive Young interferometer handheld sensor for rapid virus detection, *Expert Review of Medical Devices*, 2007, **4**(4): 447–454.
158. Hoffmann, C. et al., Interferometric biosensor based on planar optical waveguide sensor chips for label-free detection of surface bound bioreactions, *Biosensors & Bioelectronics*, 2007, **22**(11): 2591–2597.
159. Griffel, G. et al., Morphology-dependent resonances of a microsphere-optical fiber system, *Optics Letters*, 1996, **21**(10): 695–697.
160. Vollmer, F., S. Arnold, and D. Keng, Single virus detection from the reactive shift of a whispering-gallery mode, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, **105**(52): 20701–20704.
161. Vollmer, F. et al., Protein detection by optical shift of a resonant microcavity, *Applied Physics Letters*, 2002, **80**(21): 4057–4059.
162. Hanumegowda, N.M. et al., Refractometric sensors based on microsphere resonators, *Applied Physics Letters*, 2005, **87**(20).
163. Hanumegowda, N.M. et al., Label-free protease sensors based on optical microsphere resonators, *Sensor Letters*, 2005, **3**(4): 315–319.
164. Vollmer, F. et al., Multiplexed DNA quantification by spectroscopic shift of two microsphere cavities, *Biophysical Journal*, 2003, **85**(3): 1974–1979.
165. Armani, A.M. et al., Label-free, single-molecule detection with optical microcavities, *Science*, 2007, **317**(5839): 783–787.
166. Arnold, S., S.I. Shopova, and S. Holler, Whispering gallery mode bio-sensor for label-free detection of single molecules: Thermo-optic vs. reactive mechanism, *Optics Express*, 2010, **18**(1): 281–287.
167. Squires, T.M., R.J. Messinger, and S.R. Manalis, Making it stick: Convection, reaction and diffusion in surface-based biosensors, *Nature Biotechnology*, 2008, **26**(4): 417–426.
168. Carlborg, C.F. et al., A packaged optical slot-waveguide ring resonator sensor array for multiplex label-free assays in labs-on-chips, *Lab on a Chip*, 2010, **10**(3): 281–290.
169. Chao, C.Y., W. Fung, and L.J. Guo, Polymer microring resonators for biochemical sensing applications, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2006, **12**(1): 134–142.
170. Huang, Y.Y. et al., Fabrication and replication of polymer integrated optical devices using electron-beam lithography and soft lithography, *Journal of Physical Chemistry B*, 2004, **108**(25): 8606–8613.
171. Yalcin, A. et al., Optical sensing of biomolecules using microring resonators, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2006, **12**(1): 148–155.
172. Ramachandran, A. et al., A universal biosensing platform based on optical micro-ring resonators, *Biosensors & Bioelectronics*, 2008, **23**(7): 939–944.
173. Barrios, C.A. et al., Label-free optical biosensing with slot-waveguides, *Optics Letters*, 2008, **33**(7): 708–710.
174. Hosseini, E.S. et al., Systematic design and fabrication of high-Q single-mode pulley-coupled planar silicon nitride microdisk resonators at visible wavelengths, *Optics Express*, 2010, **18**(3): 2127–2136.
175. Xu, D.X. et al., Label-free biosensor array based on silicon-on-insulator ring resonators addressed using a WDM approach, *Optics Letters*, 2010, **35**(16): 2771–2773.

176. De Vos, K. et al., SOI optical microring resonator with poly(ethylene glycol) polymer brush for label-free biosensor applications, *Biosensors & Bioelectronics*, 2009, **24**(8): 2528–2533.
177. Washburn, A.L., L.C. Gunn, and R.C. Bailey, Label-free quantitation of a cancer biomarker in complex media using silicon photonic microring resonators, *Analytical Chemistry*, 2009, **81**(22): 9499–9506.
178. Gylfason, K.B. et al., On-chip temperature compensation in an integrated slot-waveguide ring resonator refractive index sensor array, *Optics Express*, 2010, **18**(4): 3226–3237.
179. Bailey, R.C., A robust silicon photonic platform for multiparameter biological analysis, in *Proceedings of the SPIE: Silicon Photonics IV*, Kubby, J.A. and Reed, G.T. eds., The International Society for Optical Engineering, San Jose, CA, Vol. 7220, 2009.
180. Kirk, J.T. et al., Multiplexed inkjet functionalization of silicon photonic biosensors, *Lab Chip*, 2011, **11**(7): 1372–1377.
181. Luchansky, M.S. and R.C. Bailey, Silicon photonic microring resonators for quantitative cytokine detection and T-cell secretion analysis, *Analytical Chemistry*, 2010, **82**(5): 1975–1981.
182. Qavi, A.J. and R.C. Bailey, Multiplexed detection and label-free quantitation of microRNAs using arrays of silicon photonic microring resonators, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2010, **49**(27): 4608–4611.
183. Washburn, A.L. et al., Quantitative, label-free detection of five protein biomarkers using multiplexed arrays of silicon photonic microring resonators, *Analytical Chemistry*, 2010, **82**(1): 69–72.

第4章　石英晶体微天平生物传感器

Sükran Seker 和 Y. Murat Elcin　著
张倩　刘清君　译

4.1　引言

生物传感器是一种用于确定生物分子之间特异性相互作用的分析装置。生物传感器因其对分子的无标记检测、快速响应时间、最少样品预处理及高样品通量等优点，而常被用于如食品工业、环境领域、医药和新药研发等多种领域。将生物响应转换为电信号的生物传感器是由多种形式的物理化学传感器集成的，如光学的、电化学的、温度的、磁的或压电（Piezoelectric，PZ）的传感器[1]。在现有的生物传感器中，PZ 生物传感器在生物化学检测方面发挥着重要作用。石英晶体微天平（Quartz Crystal Microbalance，QCM）作为一种 PZ 传感器，基本上是一种质量敏感器件，具有在一个石英晶体谐振器（Quartz Crystal Resonator，QCR）上实时检测非常微小的质量变化的能力。它的工作原理为，石英晶体的谐振频率随沉积的质量变化而改变。这种技术的主要优点之一为它能够进行无标记的分子检测。

QCM，通常称为 QCR，是最常见的声波（Acoustic-wave，AW）传感器之一，采用机械声波作用作为传感机制[2]。它采用厚度切变模式（Thickness Shear Mode，TSM）工作原理，已成为一种成熟的商品化实用技术[3]。该传感器的换能元件基于一种 PZ 材料，通常为石英晶体制成的实心板，可在衬底中获取声波以检测纳米级别的微小质量改变。典型的 QCM 为一薄石英片被紧夹在两金属板中间。金属板被沉积在石英片的两边，用作电极。

显然，机械共振传感器的性能很大程度上受传感系统的敏感涂层或薄膜与目标分子相互作用的性质所影响。因此，表面涂敷和修饰的方法是提升传感系统灵敏度、选择性和响应速度的最重要的因素之一。

QCM 技术已被广泛用于研究生物分子间的相互作用。因此，可根据生物识别元件对其进行分类。QCM 免疫传感器已被用于检测石英晶体上的抗原-抗体结合[4]。基于酶的 QCM 通过酶在酶促反应中的作用测量底物转化的产物[5]。基于核酸的 QCM 生物传感器被用来测量晶体上的寡核苷酸探针与样品溶液中与其互补的单链核苷酸间的杂交反应[6]。QCM 细胞生物传感器用于检测晶体表面上的细胞生长率[7]。此外，新药研发领域的细胞-药物相互作用[8]和生物材料研究中的细胞-材料相互作用也都可通过 QCM 进行测量[9]。

4.2　压电谐振器

4.2.1　压电和石英晶体的原理

PZ 传感的基本原理是基于 1880 年 Jacques 和 Pierre Curie 描述的 PZ 效应。他们发现，当受到机械应力时，某些特定类型的晶体，包括石英、电气石和酒石酸钾钠的表面会产生一个电压。1 年后，Lippmann 从基本热力学原理预测了上述发现的相反作用，即所谓的逆 PZ 效应[10]。根据这些现象可知，在 PZ 材料上施加一个电场可引起机械形变。

图 4-1 为 PZ 效应的示意图说明。在 PZ 材料中，正电荷和负电荷是随机分布在材料表面的。当在材料上施加一定压力时，分子中的正电荷和负电荷彼此分开。该极化会形成电场，并可将材料变形产生的机械能转化为电能[11]。

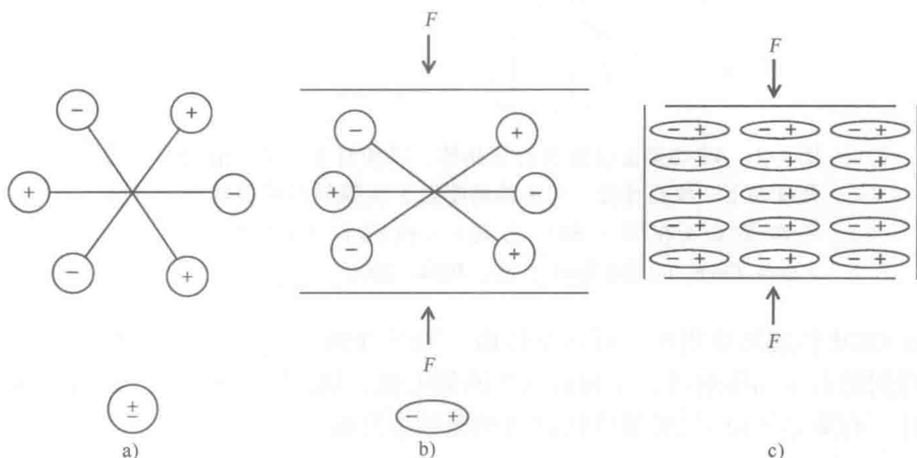


图 4-1　用以解释 PZ 效应的简单分子模型：a）未受干扰的分子；b）受到一个外力的分子；c）在材料表面的偏振效应。（改编自 Springer Science + Business Media：Piezoelectric Transducers and Applications，1st edn.，2004，Arnau，A.）

大量晶体可表现出 PZ 效应。石英的电、热、机械和化学特性，已使它成为分析应用中最常用的晶体类型[12]。石英晶体是一种具有掺杂锌的结构类型的 SiO_2 单晶，其在自然界中存在多种结构，主要分为 α 石英和 β 石英。其中 α 石英被用于 PZ 应用，因为这种结构不溶于水且抗高温。

石英晶体振动的谐振频率取决于晶体的物理性质，如大小、切口、密度和切变模量。石英晶体是一种从天然的或合成的晶体精确切割下来的板坯。不同类型的石英切块具有不同的特性和振动模式。AT 切割法得到的晶体和 BT 切割法得到的晶体通常被用于 PZ 传感器。由于 AT 切割法得到的石英晶体在室温范围内接近零频

率变化，因此被用于 QCM。

AT 切割法和 BT 切割法得到的晶体只在 TSM 振荡器中定向振动[13]。AT 切割法得到的晶体已在生物分析应用中作为 PZ 传感器投入使用。AT 切割是与 z 轴呈 +35°10′角切割制得的[14]（见图 4-2）。AT 切割法得到的石英晶体在室温具有一个近零温度系数。

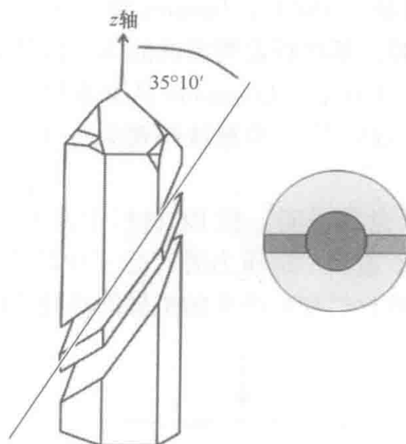


图 4-2 AT 切割法得到的石英晶体。以相对于光学 z 轴 35°10′的角度切下一块石英板。与正确角度仅 5′的偏差即可导致温度系数不再是 0（在 0 ~ 50℃ 之间）（改编自 Janshoff, A. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 39, 4004, 2000）

在 QCM 传感器应用中，石英晶体由一紧压在两个金属板间的薄片状的 AT 切割法得到的石英晶体组成，金属板充当两侧电极，如图 4-3 所示。当给电极施加交流电时，石英晶体由于 PZ 效应将以其谐振频率开始振动。

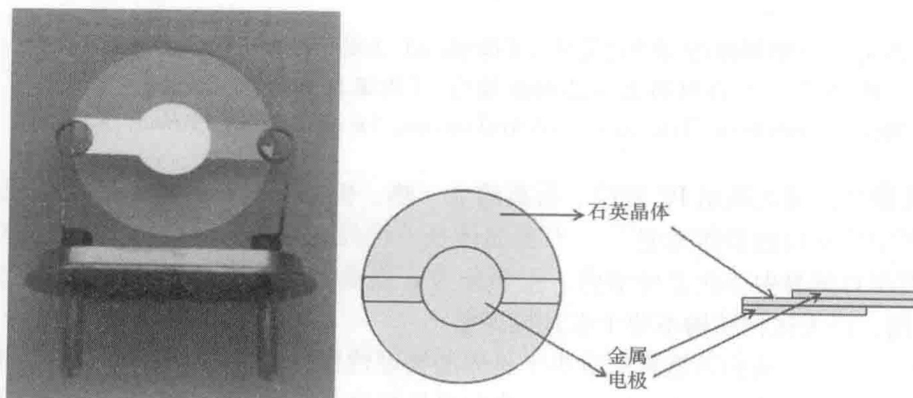


图 4-3 QCM 中使用的 AT 切割法得到的石英晶体。石英晶体由一紧压在两个金属板间的薄片状石英晶体组成，金属板充当两侧电极

4.2.2 厚度切变模式谐振器（石英晶体微天平）

依据其波传播模式，AW 设备有几种不同类型[14]（见图 4-4）。例如，TSM 或体声波（Bulk Acoustic Wave，BAW），曲板波（Flexure Plate Wave，FPW），声表面波（Surface Acoustic Wave，SAW）、乐夫波（Love Wave，LW）和切变水平声波模式谐振器，它们都是传感系统中最常用的谐振器。QCM 使用的 BAW 能穿过基板内部。相反，SAW 则在晶体表面进行传播。

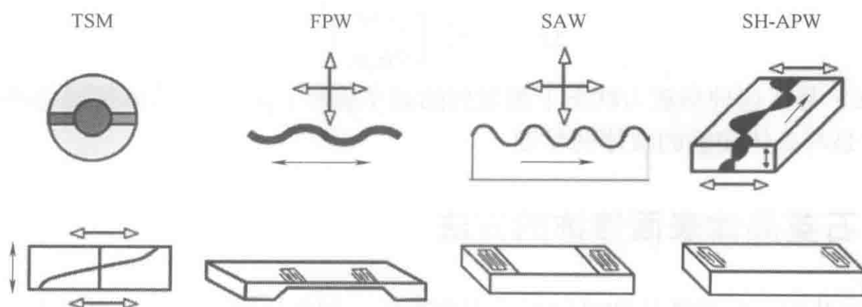


图 4-4　4 种常见类型的 AW 传感器示意图
TSM—厚度切变模式；FPW—曲板波；SAW—声表面波；SH-APW—切变水平声板波(改编自 Janshoff，A. et al.，Angew. Chem. Int. Ed. Engl.，39，4004，2000)

QCM 是一种由两侧有金属电极的石英组成的 TSM 类型的谐振器，其中石英为薄圆盘形，由 AT 切割法得到。石英晶体具有许多不同谐振器类型，其切割角度决定其机械振动模式。AT 切割得到的晶体可在 TSM 模式中起作用并用于 QCM 系统。该模式下的谐振器产生一个相对于石英晶片表面的平行位移。施加在两电极间的电压引起石英晶体的剪切形变。TSM 振荡对晶体表面的任何质量变化响应都非常灵敏[15]。

4.3 质量载荷方程

薄石英晶体表面的质量沉积引起刚性物质谐振频率的减少。Sauerbrey 在 1959 年用公式表述了石英晶体谐振频率的改变和 PZ 谐振器表面吸附的质量间的关系[16]。石英晶体表面施加的交变电压导致晶体以一特征振动频率进行振动。根据这个方程，可通过测量谐振频率的变化计算晶体表面增加的薄层质量：

$$\Delta F = \frac{-2F_0^2\Delta M}{A\ (\mu_q\rho_q)^{1/2}} \tag{4-1}$$

式中，ΔF 为频率变化（Hz）；F_0 为石英晶体的初始谐振频率；ΔM 为质量变化

(g/cm^2)；A 是晶体面积（cm^2）；ρ_q 是石英密度（$2.648g/cm^3$）；μ_q 是石英的切变模量，μ_q（$2.947\times10^{11}dyn/cm^2$）。

Sauerbrey 方程对空气中的振动有效，且仅适用于附着在晶体表面的刚性质量。Kanazawa 和 Gordon 表明，当晶体被浸入溶液时，其频率偏移还依赖于与 QCM 一个表面相接触的液体的密度和粘度[17]。在这种情况下，液体的密度和粘度影响从谐振器辐射进液体介质的剪切波的传播。于是 Kanazawa 方程被提出用于液相中的 QCM 测量，即

$$\Delta F = -F_0^{3/2}\left[\frac{\rho_L\eta_L}{\pi\rho_q\mu_q}\right]^{1/2} \tag{4-2}$$

式中，ΔF 是在这种非重力状态下测量到的频率偏移；ρ_L 是与晶体接触的液体的密度；η_L 是与晶体接触的液体的粘度。

4.4 石英晶体表面修饰的方法

晶体共振频率的性能和灵敏度受表面特性，如涂层材料、表面粗糙度和疏水性的影响。因此，传感表面的修饰是 QCM 生物传感器研究中的一个重要过程。有不同的表面涂布和修饰方法。薄膜沉积法如自组装单分子层（Self-Assembled Monolayers，SAM）、电化学沉积、旋转涂布和静电纺丝，已被广泛用于提高石英晶体表面的功能化。

4.4.1 自组装单分子层

功能化烷硫醇 SAM 对生物传感器表面处理很重要。用 SAM 对石英晶体表面进行修饰会形成一层具有特定性质或功能的合适的识别层，能满足单个传感器对单一化合物敏感的要求。在生物传感器研究中使用自组装一般有两种方法。最常使用的是金-烷硫醇单分子层和烷基硅烷单分子层。金-烷硫醇单分子层是由 Nuzzo 和 Allara 在 1983 年首次制备出的[18]，表明烷硫醇可通过从稀释溶液中吸附 2-n-烷基二硫化物固定到金上。

为了获得良好固定的、无缺陷的 SAM，石英晶体被浸入到低浓度硫醇溶液中（通常为 1～2mM，溶剂为乙醇）在室温下放置一夜，以形成带有许多具活性尾巴（$-COOH$，$-NH_2$，$-OH$ 等）的单分子层，使得分析物特性提高（见图4-5）。制备 SAM 时最常用的溶剂是乙醇。金-烷基硫醇单分子层的优点之一是其暴露在空气和水或乙醇溶液中能稳定数月。究其原因可以归结于一个事实，即由于金和硫原子间形成了共价键使得金表面上的 SAM 的吸附非常强[19,20]。

金表面上的功能化硫醇分子的 SAM 被用于各种应用，如分子识别、酶对表面的选择性固定化、防腐蚀和微米级别的表面图案。其基本原理为，硫醇分子容易从溶液中被吸附到金表面上，与尾部原子团形成一有序单分子层。不同硫醇分子或硫

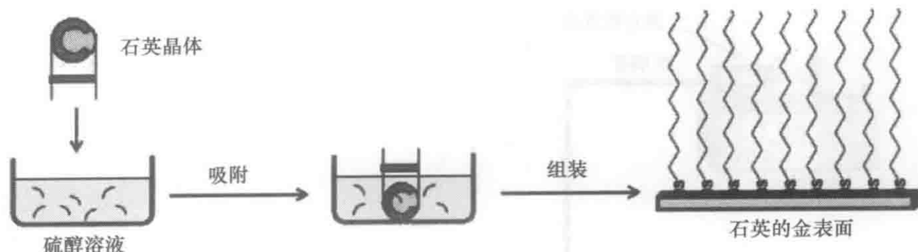


图4-5 SAM制备的原理图

醇分子的混合能产生具有所需化学表面功能和尺寸的SAM表面。通过进行某些活化反应，尾部基团能在SAM的组装后被化学功能化。此外，硫醇衍生物探针可通过硫醇基团与QCM的金电极共价连接[21]。

4.4.2 电化学沉积

电化学技术已被用来在电极表面形成聚合物薄膜。这种电化学方法与制备生物传感器的其他涂布方法相比具有许多优点[22]。一个主要优点是在所需尺寸和几何形状的表面进行聚合物涂层的可再生的和精确的制成，使得聚合物涂层可通过电化学技术控制其厚度。

电化学石英晶体微天平系统（Electrochemical Quartz Crystal Microbalance，EQCM）是一种用循环伏安法（CV）在石英晶体电极（工作电极）表面生产电聚合薄膜的非常方便和有用的工具。因此，可用来研究质量和粘滞弹性[23]。

目前已进行过大量不同单分子层类型的电聚合作用，如吡咯和吡咯衍生物、32单元的高度支化状二茂铁基聚合物、可逆富勒烯C_{60}衍生物、酚类和仿生酪氨酸衍生物[24]。

4.4.3 静电纺丝和旋转涂布

静电纺丝技术[25]已经成为一种广泛使用的方法，具有为大量应用（如传感器表面）修饰生产纳米纤维无纺表面的潜能[26-28]。通过静电纺丝制造的纳米纤维具有比连续薄膜大10~100倍的表面积，进一步提高了吸收速率和传感器的灵敏度。使用纳米纤维涂布的最重要的优点是它通过利于吸附的高度孔状拓扑结构，增大了表面积。原则上，在注射泵的帮助下，仅聚合物溶液或与其内含物一起被沿玻璃管转移到施加了正电荷的针头上。将带电的聚合物溶液转移到接地的目标处，将溶剂蒸发，即得到三维纳米纤维沉积[27]（见图4-6）。可通过该技术制得膜厚度可控、结构精细、材料多样、表面高度特异的静电纺丝纤维。

最近，静电纺丝法已被用于生产聚合物纳米纤维以进行传感应用[5,29]（见图4-7）。通过静电纺丝技术得到的纤维膜比连续薄膜的表面积大，因而在传感器系统中有着广阔的应用前景。

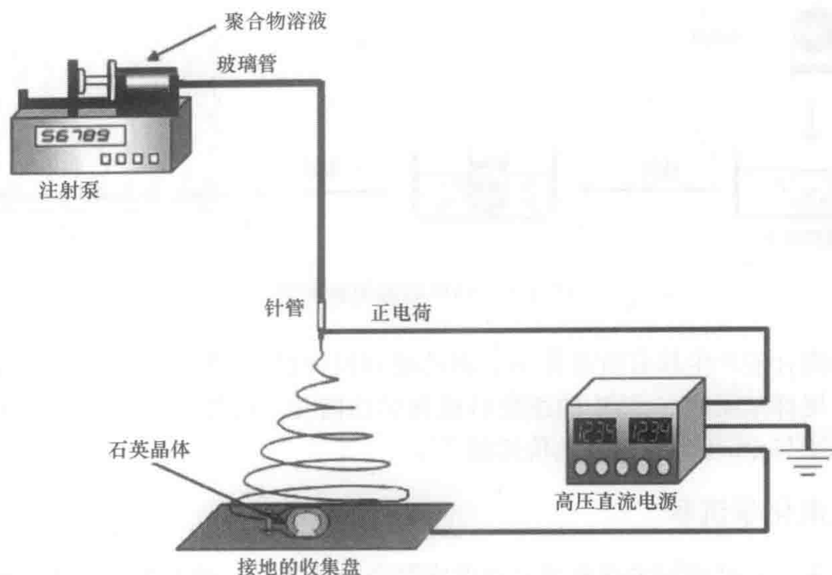
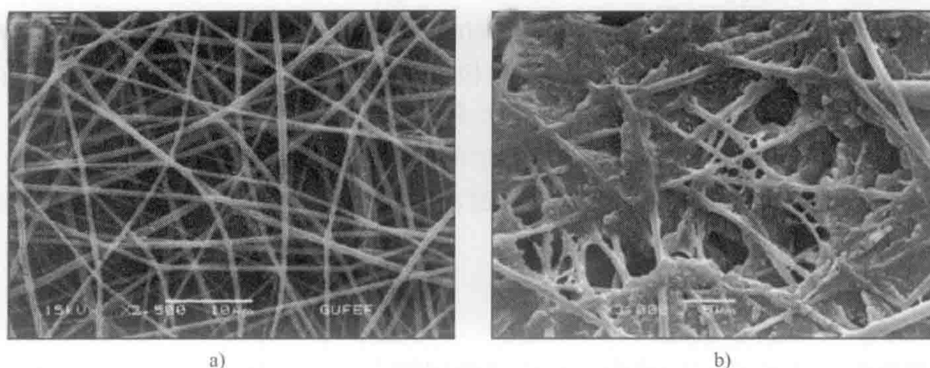


图 4-6　用聚合物溶液对石英晶体进行涂布的静电纺丝过程示意图
(Seker, S. et al. , IEEE Sens. J. , 10, 1342, 2010)



a)　　b)

图 4-7　代表性 SEM 图，关于 a) 新制备的和 b) 酶（葡萄糖氧化酶）固定于盖玻片上的静电纺丝聚合物涂层，用于 β-D-葡萄糖的酶促氧化反应。图片显示了随机取向的纳米纤维无纺网状结构。比例尺：a) 10μm 和 b) 5μm (Seker, S. et al. , IEEE Sens. J. , 10, 1342, 2010)

旋转涂布法是一种生产涂在平面基底上的薄且均匀的聚合物的高效、相对简单和低成本的方法[30]。在旋转涂布过程中，首先将溶液沉积到基底上，然后迅速加速到所需的旋转速度（见图 4-8）。离心力使得溶液扩展开来，从而在衬底表面形成均匀膜。涂层的厚度取决于聚合物的浓度、溶剂以及旋涂的速度。使用旋转涂布法能够降低商业生产的石英表面粗糙度，以保护电极，使其不被氧化[31]。

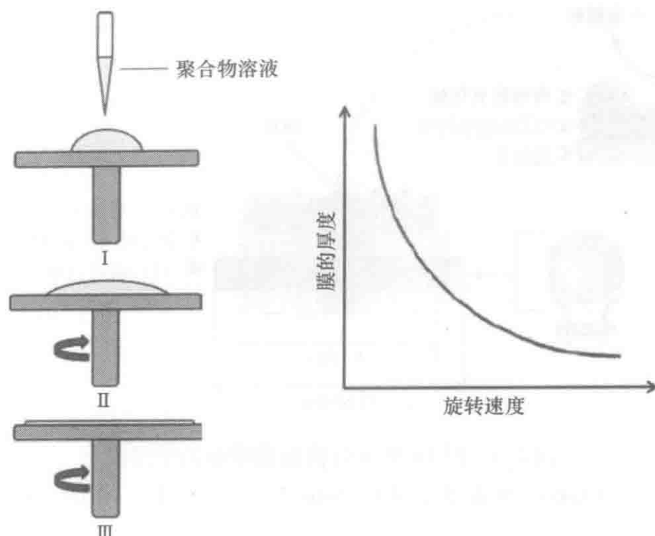


图 4-8　旋转涂布过程的原理图

4.5 QCM 的生物学应用

4.5.1 酶生物传感器

基于高特异性酶促反应的酶生物传感器已被广泛应用在临床和食品分析中。通常情况下，QCM 酶生物传感器用于测量酶促反应中产物分子的质量沉积。

现已对多种使用固定化脲酶[32]和葡萄糖氧化酶[33]的 QCM 酶生物传感器进行了研究。Wei 和 Shih[32]已经开发出一种富勒烯穴状配体涂层的 PZ 尿素传感器，该传感器是通过脲酶催化水解尿素进而测定铵离子含量的一种产品。他们发现，表面覆盖富勒烯 C_{60}-穴状配体的 PZ 晶体检测系统，相对于水溶液中其他生物成分而言对尿素表现出良好的灵敏度和选择性。在最近的一项研究中，涂覆包含饱和富勒烯 C_{60}的聚乳酸聚乙醇酸共聚物（PLGA）纳米纤维层 PZ 传感器被开发出以检测葡糖酸——β-D-葡萄糖被葡萄糖氧化酶氧化的产物[5]（见图 4-9）。包含厚度约为 625nm 的纳米纤维聚（DL-丙交酯-共-乙交酯）涂层的富勒烯 C_{60}通过在 PZ 石英晶体上进行静电纺丝制备而成。该传感器能够实时检测 D-葡糖酸，其中，在葡萄糖浓度为 1.4 ~ 14.0mM 时呈线性变化。

4.5.2 基于核酸的生物传感器

QCM DNA 生物传感器（基因传感器）是由固定在器件表面的序列特异性探针组成的，主要利用杂交反应来检测其互补序列。特异性 DNA 序列的分析在临床、

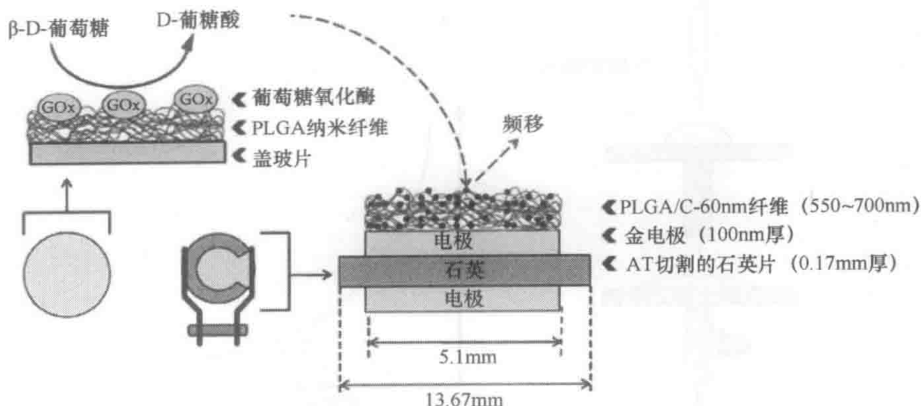


图 4-9 用 QCM 实时监测葡糖酸的原理图

（Seker，S. et al.，IEEE Sens. J.，10，1342，2010）

食品、环境检测和实时鉴定传染病病原体（如细菌和病毒）中应用广泛，且不需要任何类似于放射性同位素、酶或者荧光基团等的标记。这就取代了检测特异性 DNA 序列需要带有标记的探针传统方法[6]。PZ DNA 生物传感器的基本工作原理是检测由于石英表面的杂交反应而导致的谐振频率降低。杂交反应可根据频率的改变而检测到，这是依据固定在石英晶体表面的单链寡核苷酸与溶液中的目标互补链之间的相互作用。多种类型的核酸生物传感器已经被用于分析领域，比如基因变异[34]、转基因生物的检测[21]、细菌[35]、病毒[36]以及毒理学研究[37]。

探针通常是固定在石英晶体表面的合成的短链寡核苷酸。探针序列一般是 18 ~ 25 个核苷酸大小。长链的寡核苷酸则经常表现出不利于杂交的特异性，会产生分子内氢键，从而形成非活性发夹结构[38]。

生物传感器的亲和性和特异性可通过选择合适的固定过程而大幅提高，将 DNA 探针固定在石英晶体表面是 DNA 生物传感器研究中非常重要的一步。DNA 探针应该附着于石英表面而不丧失其本身的结构和活性。多种方法可应用于将探针链结合在石英表面。探针链上的 5′-磷酸盐残基容易用硫醇[39]或者生物素[40]进行修饰。寡核苷酸探针固定最常见的是利用生物素-抗生物素蛋白之间的相互作用进行固定。在该方法中，生物素处理过的 DNA 探针在 5′端可直接固定在附着有链霉亲和素的金电极表面。而巯基化探头可直接利用 SAM 的形成而固定在金表面。所以利用硫醇修饰过 DNA 探针的固定过程仅需一步就可以完成。

4.5.3 QCM 免疫传感器

目前，QCM 免疫传感器是在抗原抗体反应监测中使用最广泛的方法。固定在石英晶体表面的抗体与溶液中抗原拥有很高的特异性反应，从而使得输出频率偏移，该方法就是基于这种反应产生的频率偏移的检测。利用抗原抗体反应，QCM 免

疫传感器拥有许多潜在的应用领域，如临床诊断、食品检测、环境中细菌或者有机体的检测分析等（见表4-1）。QCM 免疫传感器的优势在于在不需要标记和其他附加化学物质的条件下，可直接测量免疫反应。通过这种反应，QCM 免疫传感器能定性且定量地测出固定在石英晶体表面并影响谐振频率的抗原或者抗体。

表 4-1　PZ QCM 的免疫传感器应用

目　标	固定化方法	检 测 限
微生物检测		
大肠杆菌[41]	SAM，蛋白 A	1.0×10^3 CFU（菌落形成单位）mL^{-1}
绿脓杆菌[42]	采用 Sulfo-LC-SPDP 的 SAM	$1.3\times10^7\sim1.3\times10^8$ 细胞 mL^{-1}
单核细胞增多性李斯特氏菌[4]	SAM	1.0×10^7 细胞 mL^{-1}
葡萄球菌肠毒素[43]	聚醚亚胺，SAM，蛋白 A	$2.7\sim12.1\mu gmL^{-1}$
肠炎沙门氏菌[44]	采用 MPA 的 SAM	1.0×10^5 细胞 mL^{-1}
疱疹病毒[45]	蛋白 A	5.0×10^4 细胞 mL^{-1}
蛋白检测		
铁蛋白[46]	SAM	$2.4nmolL^{-1}$
甲胎蛋白[47]	SAM	$1.5nmolL^{-1}$
白蛋白[48]	SAM/蛋白 A	$1\sim5\mu gmL^{-1}$
人体绒毛膜促性腺激素[49]	采用 sulfo-LC-SPDP 的 SAM	$2.5\sim500mIUmL^{-1}$

注：SAM，自组装单层；MPA，巯基丙酸；Sulfo-LC-SPDP，磺基琥珀酰亚胺基-6-[3-(2-吡啶基二硫代）丙酰胺基］己酸。

蛋白 A 在免疫传感器的发展中，是一种广泛使用的用于抗体固定的物质。Gao 等人[50]研制出一种金黄色葡萄球菌肠毒素 C_2（Staphylococcal Enterotoxin C_2，SEC_2）的免疫传感器，是在 PZ 晶体的金电极表面用不同的方法固定上 SEC_2 抗体。通过他们的研究，固定有蛋白 A 的电极被认为最适合于 SEC_2 的检测。有机聚合物层的共价固定也可用于免疫传感器。用戊二醛交联的聚乙烯亚胺（Polyethylenemine，PEI）是最常见的用于免疫传感器的聚合物。Tsai 和 Lin[51]研究表明，PEI 薄膜上结合的抗体的量和反应活性均比使用 SAM 结合得更为理想。硫醇和石英表面的金之间的反应也被用于抗体固定。由于金与硫原子的高亲和性，硫醇分子与金电极表面的结合是共价结合。Vaughan 等人[4]研制出了利用硫代水杨酸的单分子层固定抗体从而检测单核细胞增多性李斯特氏菌的免疫传感器。他们研制的传感器可以在 1.0×10^7cell/mL 的溶液中实时检测单核细胞增多性李斯特氏菌。

4.5.4　QCM 哺乳动物细胞生物传感器

4.5.4.1　检测细胞表面的相互作用

检测细胞附着于各种基底的特性，在检测哺乳动物细胞行为对于生物材料和物质的生物特性中非常重要。发现有利于细胞粘附的材料（多种植入式医疗的理想

条件）和研制不利于细胞粘附的材料都是至关重要的[52]。生物材料研究和发展的主要缺点是缺少合适的工具以在体外培养的环境下实时检测细胞和材料的作用情况[53]。为了检测附着在生物材料上的细胞，目前已经采用了多种技术[54]，包括直接对有标记的细胞计数、利用光学技术测量有细胞的区域和细胞密度、用荧光密度测量分析细胞粘附强度。细胞粘附之后，细胞从基底表面移除，再用于染色或固定，是该类技术的劣势所在[52]。但是，QCM 系统是一种可检测细胞粘附而不需要将细胞从表面移除，也不需要使用任何标记的技术[55]。

附着有活性细胞作为敏感元件的 PZ 生物传感器可以提供许多有用的关于培养细胞的特性的信息，如附着能力、增殖能力以及不同环境下细胞-基底和细胞-药物的作用情况。细胞对于材料的行为在决定生物材料表面的相容性方面有着重要的作用（见图 4-10）。

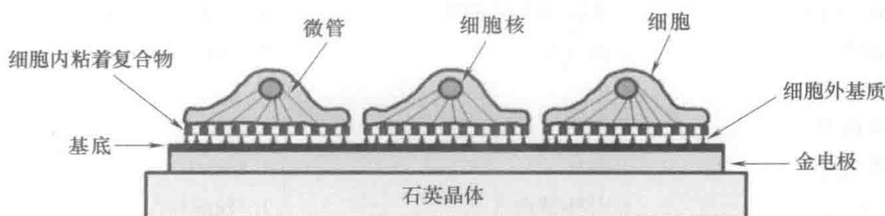


图 4-10 QCM 细胞生物传感器示意图
（Marx，K. A. et al.，Anal. Biochem.，361，77，2007）

与其他 QCM 生物传感器的应用相比，QCM 哺乳动物细胞生物传感器由于其具有更多的难点[56]，还是一个研究不太深入的领域。无菌培养是这些实验的必要条件。细胞固定在石英表面时必须在处于培养条件下，例如，5% 的 CO_2、95% 的空气，以及 37℃，才能构成 QCM 细胞生物传感器。石英晶体表面应该对细胞附着的亲水性需求达到一定的水平。因此，一些修饰或者覆膜技术被用于提高石英晶体上疏水性金表面的亲水能力。许多研究表明，石英晶体的金表面可利用化学反应使其具有亲水性[57]。

许多研究着眼于细胞粘附过程，这一研究对生物材料的发展有着重大意义。在 QCM 细胞生物传感器中，内皮细胞（EC）[58]、成骨细胞[59]、MDCK I 和 II 细胞[60]、3T3 细胞[60]、CHO 细胞[52]、神经-2A 细胞[61]、McCoy 人成纤维细胞[9]、MC3T3-E1 细胞[55]、MCF-7 细胞[62]和 VERO 细胞[63]已被作为细胞源。这些研究表明哺乳动物细胞可以附着在石英晶体表面并且通过 QCM 传感器进行检测。总之，研究结果显示细胞附着于石英表面导致频率的降低。但是，许多研究表明在晶体表面形成的细胞层并不类似刚性质量负载，所以在这种情况下 Sauerbrey 公式并不适用。

在过去的十年里，已经成功研制出了基于 QCM 的哺乳动物细胞生物传感器来

检测活性细胞的增殖能力和细胞附着在石英电极表面的能力。例如，Khraiche 等人[61]使用了 AW 传感器来测量神经母细胞瘤（神经-2A）在金电极未覆有和覆有聚-L-赖氨酸（PLL）的金电极上的附着能力。他们的研究表明 AW 传感器在实时检测神经细胞附着在 PLL 薄膜上时有足够的灵敏度[61]。Fohlerova 等人[64]研究了大鼠上皮细胞（WB F344）和肺癌黑色素瘤细胞（B16F10）在 QCM 电极上有胞外基质蛋白、副纤维连接蛋白和层粘连蛋白薄膜的附着能力。他们的结果显示了 QCM 细胞传感器可用于对不同的细胞粘附过程的评价。Redepenning 等人[59]通过记录正比于表面细胞质量的谐振频率偏移量，从而研究了成骨细胞附着在石英表面的特性。Fredriksson 等人[52]报道了细胞在聚苯乙烯（Polystyrene，PS）表面粘附依赖于湿润程度。Wegener 等人[65]的研究表明不同的哺乳动物细胞类型附着在石英晶体表面时会产生不同的响应。Marx 等人[66]研究了基于由 QCM 传感器测量活性 EC 或者人体乳腺癌细胞（MCF-7）的频率和电阻偏移来反应细胞的粘弹特性改变情况。Guillou-Buffello 等人[9]表明基于 PMMA 的生物活性聚合物表现出了对 McCoy 人类成纤维细胞中的羧酸和磺酸官能团的粘附有抑制性，这一结果是与非官能化的 PMMA 或者基于 PMMA 的只包含一种官能团的聚合物比较得出的结论。

4.5.4.2　检测细胞药物相互作用

药物发现研究的新领域是使用 QCM 哺乳动物细胞生物传感器来评估药物。基于细胞的无标记技术在临床前药物的开发过程中起着重要作用。QCM 技术提供了一些目前技术所没有的优势。QCM 技术在检测细胞响应时不需要将细胞从表面移出，也不需要标记步骤。通过测量谐振频率的偏移，可以获得如细胞粘附、增殖以及毒性等重要的生物信息。

微管是长管状聚合物，是由包含 α- 和 β- 微管蛋白异源二聚体的亚基组成。在微管结构中（见图 4-11），聚合形成一个简短的微管核。第二个步骤是伸长微管的两端[（+）或（-）两端]，以形成一个圆柱体[67]。

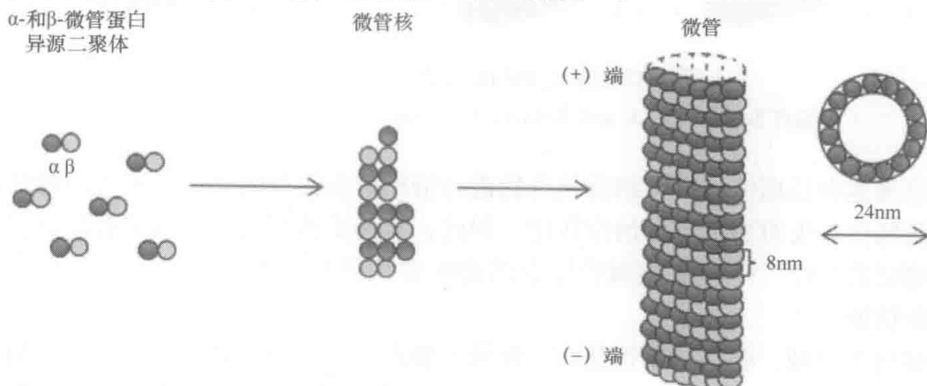


图 4-11　微管的聚合

（改编自 Jordan，M. A. and Wilson，L.，Nat. Rev. Cancer，4，253，2004）

微管涉及细胞分裂和有丝分裂、细胞信号转导、形成和维持细胞的形状、以及胞内传输等方面。其在细胞分裂和有丝分裂过程中的功能，使得微管在癌症化疗中有着重要作用[68]。

微管中有一些能与微管蛋白结合的不同化学性质的化合物（见图4-12）。这些有着不同结构的化合物破坏微管的聚合从而对细胞增殖进行抑制。这些研究使得发现和开发用于癌症治疗的临床和临床前阶段的重要抗癌剂成为可能。微管结合的抗有丝分裂药可主要分为两类[67]。第一类造成微管的不稳定，在高药物浓度下抑制微管的聚合能力，如长春花生物碱（长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛和长春氟宁）、cryptophycins、软海绵素、雌莫司汀、秋水仙素和考布他汀。第二类被称为微管稳定剂，可诱导微管聚合并在高浓度下稳定微管。这类药物包括紫杉醇、多西紫杉醇、埃博霉素、圆皮海绵内酯、eleutherobins、sarcodictyins、laulimalide 和 rhazinalam。这些抗有丝分裂药物能够固定到微管上不同位置的微管蛋白上，并通过不同的化学机制，显示出对微管动力不同的影响。例如，结合在微管道（+）端的长春花生物碱会抑制微管的动力学。秋水仙碱结合微管蛋白二聚体和共聚合成微管晶格会抑制微管的动力学结合，微管道内部区域的紫杉醇也会对微管的动力学形成抑制[67]。

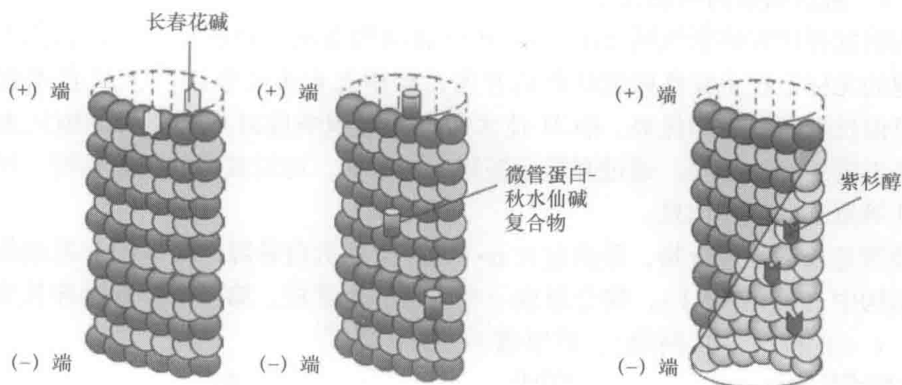


图4-12 抗微管剂与微管在不同位点的结合

（改编自 Jordan，M. A. and Wilson，L.，Nat. Rev. Cancer，4，253，2004）

癌细胞在长期使用微管结合化合物进行治疗后会形成耐药性。获得耐药性的微管内药物会丧失对癌细胞的治疗作用。因此，有必要研制出更多的抗有丝分裂药物用于癌症的治疗[68,69]。新型微管结合药物的发现被认为在癌症的有效治疗上是非常有价值的。

在制药领域，药品研发正使用一种能鉴别药用化合物的新方法，即使用附着有细胞层的 PZ 晶体。目前有不少研究是基于 QCM 药物生物传感器来检测药物对细胞的功效。Marx 等人[70]利用牛主动脉 EC 来进行细胞药物相互作用的分析。他们

通过在细胞生长介质中增加诺考达唑（nocodazole）浓度（从 0.11 ~ 15μM 不等），检测剂量导致的频率或电阻的改变量，从而研究 QCM 生物传感器上 EC 的行为。后续研究还通过 PZ 细胞传感器研究了两种不同的细胞类型，即 EC 和转移性人乳腺癌细胞（MDA-MB-231），对紫杉酚和诺考达唑的响应[71]。在这些研究中，细胞对不同浓度的微管药物紫杉酚和诺考达唑对微管的影响，都是通过测量石英晶体的频率和电阻变化量得到的[71]。Braunhut 等人[8]的研究表明了两种人乳腺癌细胞株（MCF-7 和 MDA-MB-231）对多西他赛和紫杉醇的响应。结果准确地预测了多西他赛比紫杉醇更为有效。同时 MCF-7 细胞相比 MDA-MB-231 细胞而言，对紫杉烷类有更高的耐药性。

这些结果表明 QCM 哺乳动物细胞生物传感器能用于检测微管中细胞骨架改变、细胞形态的改变、细胞粘附能力以及细胞的粘弹特性。总而言之，QCM 细胞生物传感器在实时发现新的影响细胞附着能力的抗有丝分裂药物方面是十分有用的。

致谢

Y. Murat Elcin 感谢土耳其科学学会（土耳其安卡拉）的资助。

参考文献

1. J. M. Cooper and A. E. G. Cass, *Biosensors: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, U.K., 2004.
2 R. Lucklum and P. Hauptmann, The quartz crystal microbalance: Mass sensitivity, viscoelasticity and acoustic amplification, *J. Sens. Actuators B*, 70: 30–36, 2000.
3. M.-I. Rocha-Gaso, C. March-Iborra, A. Montoya-Baides, and A. Arnau-Vives, Surface generated acoustic wave biosensors for the detection of pathogens: A review, *Sensors*, 9: 5740–5769, 2009.
4. R. D. Vaughan, C. K. O'Sullivan, and G. G. Guilbault, Development of a quartz crystal microbalance (QCM) immunosensor for the detection of *Listeria monocytogenes*, *Enzyme Microb. Technol.*, 29: 635–638, 2001.
5. Ş. Şeker, Y. E. Arslan, and Y. M. Elçin, Electrospun nanofibrous PLGA/Fullerene-C_{60} coated quartz crystal microbalance for real-time gluconic acid monitoring, *IEEE Sens. J.*, 10: 1342–1348, 2010.
6. M. Minunni, S. Tombelli, R. Scielzi, I. Mannelli, M. Macsini, and C. Gaudiano, Detection of β-Thalassemia by a DNA piezoelectric biosensor coupled with polymerase chain reaction, *Anal. Chim. Acta*, 481: 55–64, 2003.
7. X. Jia, L. Tan, Q. Xie, Y. Zhang, and S. Yao, Quartz crystal microbalance and electrochemical cytosensing on a chitosan/multiwalled carbon nanotubes/Au electrode, *Sens. Actuators B*, 134: 273–280, 2008.
8. S. J. Braunhut, D. McIntosh, E. Vorotnikova, T. Zhou, and K. A. Marx, Detection of apoptosis and drug resistance of human breast cancer cells to taxane treatments using quartz crystal microbalance biosensor technology, *ASSAY Drug Dev. Technol.*, 3: 77–88, 2005.
9. D. L. Guillou-Buffello, G. Helary, M. Gindre, G. Pavon-Djavid, P. Laugier, and

V. Migonney, Monitoring cell adhesion processes on bioactive polymers with the quartz crystal resonator technique, *Biomaterials*, 26: 4197–4205, 2005.

10. G. Lippmann, Principe de conservation de l'électricité, *Annales de Physique et de Chimie*, 5a Serie 24: 145–178, 1881.
11. A. Arnau, *Piezoelectric Transducers and Applications*, 1st edn., Springer Verlag, Berlin, Germany, 2004.
12. M. R. Deakin and D. A. Buttry, Electrochemical applications of the quartz crystal microbalance, *Anal. Chem.*, 61: 1147A–1154A, 1989.
13. C. Lu and A. W. Czanderna, *Methods and Phenomena 7: Application of Piezoelectric Quartz Crystal Microbalance*, Elsevier, New York, 393 pp., 1984.
14. A. Janshoff, H.-J. Galla, and C. Steinem, Piezoelectric mass-sensing devices as biosensors—An alternative to optical biosensors?, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 39: 4004–4032, 2000.
15. G. G. Guilbault and J. M. Jordan, Analytical uses of piezoelectric crystals: A review, *CRC Crit. Rev. Anal. Chem.*, 19: 1–28, 1988.
16. G. Sauerbrey, Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung, *Zeitschrift Physik*, 155: 206–212, 1959.
17. K. K. Kanazawa and J. G. Gordon, Frequency of a quartz microbalance in contact with liquid, *Anal. Chem.*, 57: 1770–1771, 1985.
18. R. G. Nuzzo and D. L. Allara, Adsorption of bifunctional organic disulfides on gold surfaces, *J. Am. Chem. Soc.*, 105: 4481–4483, 1983.
19. R. G. Nuzzo, B. R. Zegarski, and L. H. Dubois, Fundamental studies of the chemisorption of organosulfur compounds on Au(111). Implications for molecular self-assembly on gold surfaces, *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 733–740, 1987.
20. H. O. Finklea, S. Avery, M. Lynch, and T. Furtsch, Blocking oriented monolayers of alkyl mercaptans on gold electrodes, *Langmuir*, 3: 409–413, 1987.
21. I. Mannelli, M. Minunni, S. Tombelli, and M. Mascini, Quartz crystal microbalance (QCM) affinity biosensor for genetically modified organisms (GMOs) detection, *Biosens. Bioelectron.*, 18: 129–140, 2003.
22. S. Cosnier, Biosensors based on electropolymerized films: New trends, *Anal. Bioanal. Chem.*, 377: 507–520, 2003.
23. K. A. Marx, T. Zhou, D. McIntosh, and S. J. Braunhut, Electropolymerized tyrosine-based thin films: Selective cell binding via peptide recognition to novel electropolymerized biomimetic tyrosine RGDY films, *Anal. Biochem.*, 384: 86–95, 2009.
24. K. A. Marx, The quartz crystal microbalance and the electrochemical QCM: Applications to studies of thin polymer films, electron transfer systems, biological macromolecules, biosensors, and cells, *Springer Ser. Chem. Sens. Biosens.*, 5: 371–424, 2007.
25. G. I. Taylor, Disintegration of water drops in an electric field, *P. R. Soc. Lond. Ser. A-Math. Phys. Sci.*, 280(1382): 383–397, 1964.
26. B. Ding, J. Kima, Y. Miyazaki, and S. Shiratori, Electrospun nanofibrous membranes coated quartz crystal microbalance as gas sensor for NH_3 detection, *J. Sens. Actuators B*, 101: 373–380, 2004.
27. R. Ramaseshan, S. Sundarrajan, and R. Jose, Nanostructured ceramics by electrospinning, *J. Appl. Phys.*, 102(11): 111101–111118, 2007.
28. M. W. Frey, A. J. Baeumner, D. Li, and P. Kakad, Electrospun nanofiber-based biosensor assemblies, U.S. Patent 7485591, Mar. 2, 2009.
29. B. Ding, M. Yamazaki, and S. Shiratori, Electrospun fibrous polyacrylic acid membrane-based gas sensors, *Sens. Actuators B*, 106: 477–483, 2005.
30. D. B. Hall, P. Underhill, and J. M. Torkelso, Spin coating of thin and ultrathin polymer films, *Polym. Eng. Sci.*, 38: 2039–2045, 1998.
31. S. P. Sakti, S. Rösler, R. Lucklum, P. Hauptmann, F. Bühling, and S. Ansorge, Thick polystyrene-coated quartz crystal microbalance as a basis of a cost effective immunosensor, *Sens. Actuators A: Phys.*, 76: 98–102, 1999.

32. L.-F. Wei and J.-S. Shih, Fullerene-cryptand coated piezoelectric crystal urea sensor based on urease, *Anal. Chim. Acta*, 437: 77–85, 2001.
33. S. M. Reddy, J. P. Jones, T. J. Lewis, and P. M. Vadgama, Development of an oxidase-based glucose sensor using thickness-shear-mode quartz crystals, *Anal. Chim. Acta*, 363: 203–213, 1998.
34. D. Dell'Atti, S. Tombelli, M. Minunni, and M. Mascini, Detection of clinically relevant point mutations by a novel piezoelectric biosensor, *Biosens. Bioelectron.*, 21: 1876–1879, 2006.
35. X. Mao, L. Yang, X.-L. Su, and Y. Li, A nanoparticle amplification based quartz crystal microbalance DNA sensor for detection of *Escherichia* coli O157:H7, *Biosens. Bioelectron.*, 21: 1178–1185, 2006.
36. P. Skládal, C. dos Santos Riccardi, H. Yamanaka, and P. I. da Costa, Piezoelectric biosensors for real-time monitoring of hybridization and detection of hepatitis C virus, *J. Virol. Methods*, 117: 145–151, 2004.
37. L. H. Pope, S. Allen, M. C. Davies, C. J. Roberts, S. J. B. Tendler, and P. M. Williams, Probing DNA duplex formation and DNA–drug interactions by the quartz crystal microbalance technique, *Langmuir*, 17: 8300–8304, 2001.
38. F. Lucarelli, S. Tombelli, M. Minunni, G. Marrazza, and M. Mascini, Electrochemical and piezoelectric DNA biosensors for hybridisation detection, *Anal. Chim. Acta*, 609: 139–159, 2008.
39. S. Tombelli, M. Minunni, and M. Mascini, Piezoelectric biosensors: Strategies for coupling nucleic acids to piezoelectric devices, *Methods*, 37: 48–56, 2005.
40. S. Tombelli, M. Mascini, and A. P. F. Turner, Improved procedures for immobilisation of oligonucleotides on goldcoated piezoelectric quartz crystals, *Biosens. Bioelectron.*, 17: 929–936, 2002.
41. X.-L. Su and Y. Li, Self-assembled monolayer-based piezoelectric immunosensor for rapid detection of *Escherichia coli* O157:H7, *Biosens. Bioelectron.*, 19: 563–574, 2004.
42. N. Kim, I.-S. Park, and D.-K. Kim, Characteristics of a label-free piezoelectric immunosensor detecting *Pseudomonas aeruginosa*, *Sens. Actuators B*, 100: 432–438, 2004.
43. H.-C. Lin and W.-C. Tsai, Piezoelectric crystal immunosensor for the detection of *staphylococcal enterotoxin B*, *Biosens. Bioelectron.*, 18: 1479–1483, 2003.
44. S. H. Si, X. Li, Y. S. Fung, and D. R. Zhu, Rapid detection of *Salmonella enteritidis* by piezoelectric immunosensor, *Microchem. J.*, 68: 21–27, 2001.
45. B. Konig and M. Gratzel, A novel immunosensor for herpes viruses, *Anal. Chem.*, 66: 341–344, 1994.
46. S. F. Chou, W. L. Hsu, J. M. Hwang, and C. Y. Chen, Development of an immunosensor for human ferritin, a nonspecific tumor marker, based on a quartz crystal microbalance, *Anal. Chim. Acta*, 453: 181–189, 2002.
47. S. F. Chou, W. L. Hsu, J. M. Hwang, and C. Y. Chen, Determination of α-fetoprotein in human serum by a quartz crystal microbalance based immunosensor, *Clin. Chem.*, 48: 913–918, 2002.
48. I. Navrátilová, P. Skládal, and V. Viklický, Development of piezoelectric immunosensors for measurement of albuminuria, *Talanta*, 55: 831–839, 2001.
49. B. Zhang, Q. Mao, X. Zhang, T. Jiang, M. Chen, F. Yu, and W. Fu, Novel piezoelectric quartz micro-array immunosensor based on self-assembled monolayer for determination of human chorionic gonadotropin, *Biosens. Bioelectron.*, 19: 711–720, 2004.
50. Z. Gao, F. Chao, Z. Chao, and G. Li, Detection of staphylococcal enterotoxin C_2 employing a piezoelectric crystal immunosensor, *Sens. Actuators B*, 66: 193–196, 2000.
51. W.-C. Tsai and I.-C. Lin, Development of a piezoelectric immunosensor for the detection of alpha-fetoprotein, *Sens. Actuators B*, 106: 455–460, 2005.
52. C. Fredriksson, S. Khilman, B. Kasemo, and D. M. Steel, In vitro real-time characteriza-

tion of cell attachment and spreading, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 9: 785–788, 1998.
53. M. S. Lord, C. Modin, M. Foss, M. Duch, A. Simmons, F. S. Pedersen, B. K. Milthorpe, and F. Besenbacher, Monitoring cell adhesion on tantalum and oxidised polystyrene using a quartz crystal microbalance with dissipation, *Biomaterials*, 27: 4529–4537, 2006.
54. K. Anselme, Osteoblast adhesion on biomaterials, *Biomaterials*, 21: 667–681, 2000.
55. C. Modin, A.-L. Stranne, M. Foss, M. Duch, J. Justesen, J. Chevallier, L. K. Andersen, A. G. Hemmersam, F. S. Pedersen, and F. Besenbacher, QCM-D studies of attachment and differential spreading of pre-osteoblastic cells on Ta and Cr surfaces, *Biomaterials*, 27: 1346–1354, 2006.
56. K. A. Marx, Quartz crystal microbalance: A useful tool for studying thin polymer films and complex biomolecular systems at the solution–surface interface, *Biomacromolecules*, 4(5): 1099–1120, 2003.
57. K. A. Marx, T. Zhou, M. Warren, and S. J. Braunhut, Quartz crystal microbalance study of endothelial cell number dependent differences in initial adhesion and steady-state behavior: Evidence for cell–cell cooperativity in initial adhesion and spreading, *Biotechnol. Prog.*, 19: 987–999, 2003.
58. T. Zhou, K. A. Marx, M. Warren, H. Schulze, and S. J. Braunhut, The quartz crystal microbalance as a continuous monitoring tool for the study of endothelial cell surface attachment and growth, *Biotechnol. Prog.*, 16: 268–277, 2000.
59. J. Redepenning, T. K. Schlesinger, E. J. Mechalke, D. A. Puleo, and R. Bizios, Osteoblast attachment monitored with a quartz crystal microbalance, *Anal. Chem.*, 65: 3378–3381, 1993.
60. J. Wegener, A. Janshoff, and H.-J. Galla, Cell adhesion monitoring using a quartz crystal microbalance: Comparative analysis of different mammalian cell lines, *Eur. Biophys. J.*, 28: 26–37, 1998.
61. M. L. Khraiche, A. Zhou, and J. Muthuswamy, Acoustic sensor for monitoring adhesion of Neuro-2A cells in real-time, *J. Neurosci. Methods*, 144: 1–10, 2005.
62. M. Guo, J. Chen, Y. Zhang, K. Chen, C. Pan, and S. Yao, Enhanced adhesion/spreading and proliferation of mammalian cells on electropolymerized porphyrin film for biosensing applications, *Biosens. Bioelectron.*, 23: 865–871, 2008.
63. D. M. Gryte, M. D. Ward, and W.-S. Hu, Real-time measurement of anchorage-dependent cell adhesion using a quartz crystal microbalance, *Biotechnol. Prog.*, 9: 105–108, 1993.
64. Z. Fohlerová, P. Skládal, and J. Turánek, Adhesion of eukaryotic cell lines on the gold surface modified with extracellular matrix proteins monitored by the piezoelectric sensor, *Biosens. Bioelectron.*, 22: 1896–1901, 2007.
65. J. Wegener, J. Seebach, A. Janshoff, and H. J. Galla, Analysis of the composite response of shear wave resonators to the attachment of mammalian cells, *Biophys. J.*, 78: 2821–2833, 2000.
66. K. A. Marx, T. Zhou, A. Montrone, D. McIntosh, and S. J. Braunhut, Quartz crystal microbalance biosensor study of endothelial cells and their extracellular matrix following cell removal: Evidence for transient cellular stress and viscoelastic changes during detachment and the elastic behavior of the pure matrix, *Anal. Biochem.*, 343: 23–34, 2005.
67. M. A. Jordan and L. Wilson, Microtubules as a target for anticancer drugs, *Nat. Rev. Cancer*, 4: 253–265, 2004.
68. M. Kavallaris, Microtubules and resistance to tubulin-binding agents, *Nat. Rev. Cancer*, 10: 194–204, 2010.
69. S. Drukman and M. Kavallaris, Microtubule alterations and resistance to tubulin-binding agents, *Int. J. Oncol.*, 21: 621–628, 2002.
70. K. A. Marx, T. Zhou, A. Montrone, H. Schulze, and S. J. Braunhut, Quartz crystal microbalance cell biosensor: Detection of microtubule alterations in living cells at nM nocodazole concentrations, *Biosens. Bioelectron.*, 16: 773–782, 2001.

71. K. A. Marx, T. Zhou, A. Montrone, D. McIntosh, and S. J. Braunhut, Comparative study of the cytoskeleton binding drugs nocodazole and taxol with a mammalian cell quartz crystal microbalance biosensor: Different dynamic responses and energy dissipation effects, *Anal. Biochem.*, 361: 77–92, 2007.

第5章　用于细胞分析的芯片实验室技术

Martin Brischwein，Giuseppe Scarpa，Helmut Grothe，
Bernhard Wolf 和 Stefan Thalhammer　著
张迪鸣　刘清君　译

5.1　背景和引言

大约40年前，一些科学家开始讨论一个有趣的想法：我们是否可以把用于日常化学和生物监测的装置集成在一片指甲大小的芯片上？这些微型装置，如果用于DNA和蛋白质的分析，相较于传统仪器，将具有检测速度快和成本低的优势。如今，“片上实验室（Lab on a Chip）”代表着一种将微流控系统集成在微米尺寸设备上的成熟和先进技术。这样的一个“实验室”由微通道、混合腔、蓄液腔和扩散腔组成，同时集成电极、泵和阀等装置。近年来，微流控系统、微全分析系统（micrometer-scale Total Analysis Systems，μTAS）或者所谓片上实验室的研究开始将兴趣转移到尺寸研究上，众多研究者正尝试降低芯片的尺寸[1,2]。“微流控”这一术语是指在5～500μm大小的通道，对液体的流动进行控制[3,4]。微流控的发展可以追溯到20年前的喷墨印刷工业，因为喷墨印刷需要非常细的管子喷射油墨。用于半导体工业的蚀刻技术被用来在硅或玻璃表面构造通路、管道和腔体，通过层层叠加的方法可以构造复杂的二维和三维结构。芯片设计可以通过印制、塑造和塑料片切割实现。早期报道的微尺寸装置一般将通道蚀刻在硅[5,6]、玻璃[7]和塑料[8]上。随着技术的发展，越来越多的材料被用于复杂的微电机系统（Microelectromechanical Systems，MEMS）的构造。例如，可在软弹性体材料聚二甲基硅氧烷（Polydimethylsiloxane，PDMS）上构造上百个通道和传感器用于生理参数的检测[9]。基于微芯片技术的检测系统已经被广泛地应用于细胞分析和临床检测领域[10]。微型系统具有所需样本量和耗费试剂少、占用空间小、易操作、反应时间快和容易满足用户需求等优点。因此，其被应用于环境、食品和细胞分析等检测，如食品质量评价、药剂和药代动力研究和临床诊断等。另外，传统的检测方法已经很难满足新兴的床旁检测（Point-Of-Care，POC）的需求。微芯片系统有潜在的可能克服现有传统方法的缺陷，如需要很长的分析时间以及昂贵的操作费用。微芯片系统用于细胞分析的另一个优势就是可将细胞培养、样品准备、化学反应、分离和检测等多个连续分析的步骤整合在一个芯片上。随着基于微芯片技术的系统应用，在灵敏检测中对细胞数量的要求越来越低[11]。这非常有用，例如，在肿瘤治疗中就需要采用

患者自己的癌细胞进行药敏实验。传统的实验室药敏研究需要以侵入手段获取大量的所需细胞。具体的例子将在后面详细描述。

本章的目的是对细胞的芯片分析技术发展水平进行综述，并将重点介绍作者开展的相关技术和应用研究。这包括当前细胞分析芯片的微传感器方法和芯片上细胞的操纵技术。同时，在已有成果基础上，将对本领域的挑战、展望和未来发展进行讨论。

5.2 微型器件中的细胞培养和监测

5.2.1 细胞系统

无论细胞在生物传感分析中是作为生物信号的换能器和放大器，还是作为细胞分析的直接目标来研究细胞对环境改变的敏感性，都是有重要意义的。活细胞，无论是原核生物还是真核生物，都具有能在纳米尺度上通过复杂信号体系相互联系的功能组分的有机微系统。各个亚单位通过生化和物理信号通路彼此耦合，构成了一个复杂的信号网络。发育、组织修复和免疫的内在原因来自于细胞感知和正确地响应外界环境的能力。细胞的信号处理是非线性，且并行进行的。细胞通常通过一类称之为“受体（receptors）”的蛋白，不断将外界环境中不同来源的化学和物理信号进行整合。能够激活受体的分子（如激素、生长因子等）都可称之为相应受体的“配体（ligands）”。虽然多数受体是细胞表面蛋白，但在细胞内还是发现了一些受体。细胞生命的特点是动态的分子过程，它们高度的相互作用调节为整个机体的新陈代谢所必需。细胞的信号网络“输出”表现为细胞是否进行生长和有丝分裂，细胞骨架和细胞形态的重组，不同代谢途径的激活，蛋白质的合成和释放，细胞程序性死亡的启动，或向相邻细胞传递其他化学或电信号。

应牢记这一点，在微系统中我们需要对脆弱的细胞进行小心的体外培养，才能够避免人为因素造成的干扰，以致结果的误判。由活体组织得到的原代细胞尤其如此。

5.2.2 细胞输出信号检测

不同的功能性细胞分析经常被用来评估活细胞的信号处理能力。大多数情况下，荧光技术用于解析细胞功能的分子基础，或者使用荧光蛋白，或者使用合成染料。但是，迄今为止尚未开发出真正适合于细胞形态、代谢率和电活动分析的荧光技术。相较于微电子或微电极结构，光学检测装置的光源、光导通路和检测器不太容易整合到一个小型便携的芯片实验室系统。此外，用染料标记细胞价格昂贵，且因涉及额外的细胞操作步骤，可能会导致未知的生理副作用。

对已有文献“芯片细胞”系统进行过综述[12-16]。电阻抗传感器[17,18]或声表面

波（SAW）传感器[19,20]能够对单层贴附生长细胞的形态变化进行检测。胞外酸化率则可以通过光寻址电位传感器和 pH-ISFET[21-24]检测。微电极阵列或膜片钳芯片可以用来检测细胞的电生理活动，也就是兴奋性细胞的膜电位变化和离子通道电流[25,26]。在多数系统中，一个芯片往往只记录一种细胞参数。然而，也有研究通过将互补的传感器相结合，开发多参数芯片，以便对细胞的动态行为进行全面的检测。一个用于细胞监测的微器件原理如图 5-1 所示。

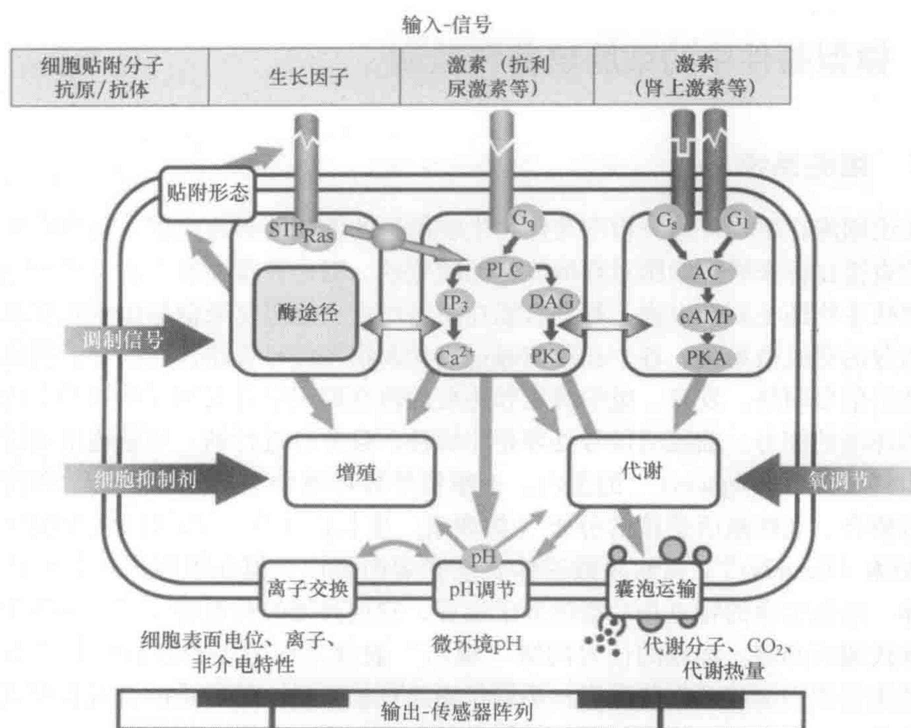


图 5-1 细胞有丝分裂原的信号传输示意过程以及多参数生物电子芯片用于信号读取的界面

在研究中，一般采用将细胞直接生长在惰性和无毒性的基底上来实现细胞活性结构和传感器微结构的耦合。例如，基于硅和玻璃的传感芯片，已被广泛地作为能让细胞正常贴附和生长的基底。细胞芯片可以视为一个细胞与传感器耦合的系统。芯片测到的参数，如细胞形态、细胞代谢和电生理活动，往往和细胞内的信号网络紧密相关，因此可以被用来敏感地表征任何干扰所导致的细胞生理变化。

5.2.3 芯片制备与封装

下面我们将对传感器芯片的设计和加工的基础知识进行简要说明。限于作者的洁净室设备所采用的技术，主要介绍平面结构传感器的构建。

可采用薄膜技术来制备玻璃或陶瓷基底上的平面铂电极结构。通过蚀刻，在基底表面形成一个掩模，用于 Ti/Pt（20/200 nm）的溅射。不管是玻璃还是陶瓷基底，其步骤都类似。铂电极结构被用于电阻式温度检测、溶解氧电化学检测和电化学阻抗传感器。后面两个可以电镀金以减少电极的阻抗。铂金也可用于电接触的 pH 敏感的氧化钌传感器。去除掩模后，在溅射过程中使用阴模沉积钌氧化物。在第二次光刻中，SU-8 光刻胶用来作为绝缘基底，使其不直接接触液体或不作为接触点。晶片被切割成 7.55mm × 7.55mm 的芯片。这些芯片被粘合固定在 24mm × 24mm 的印制电路板上。通过封装使两者很好地粘合在一个平面上，并形成一个细胞培养的腔体。最后，封装的芯片装入袋中用等离子灭菌如图 5-2 所示。

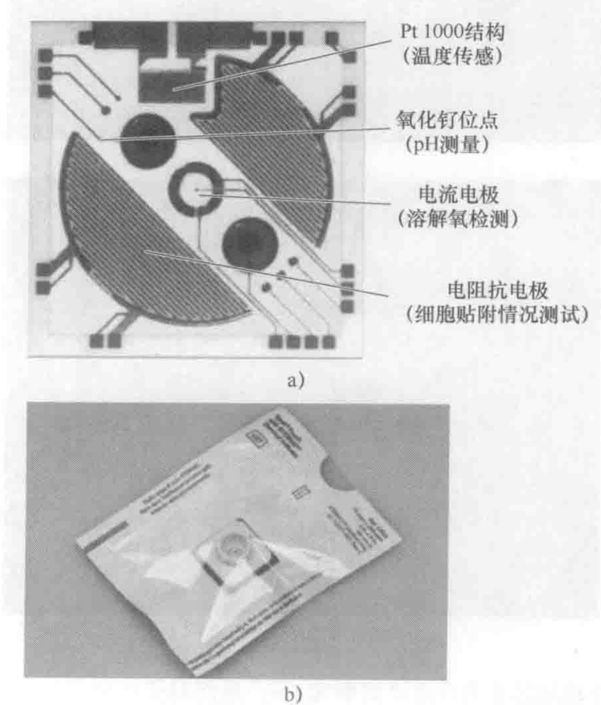
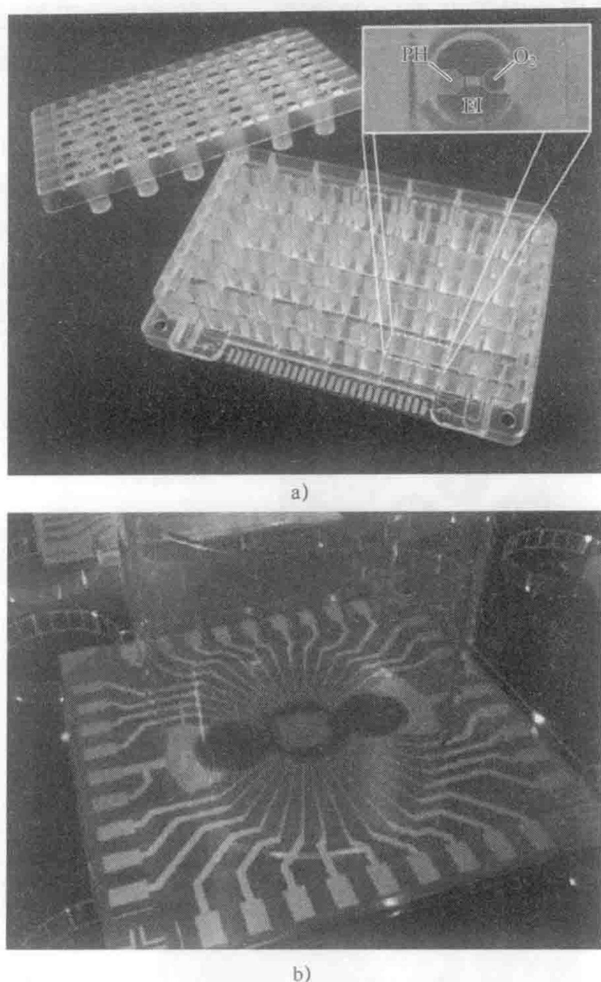


图 5-2　移动手持平台中用于细胞分析检测的陶瓷传感芯片（与德国 cellasys GmbH 公司正在合作开发）。a）电流、电压和电阻传感器元件（与德国 Heraeus Sensor Technology GmbH 公司合作开发）。b）封装的芯片，消毒备用，可用于细胞培养或与测试平台连接

玻璃芯片被粘附在 24 孔细胞培养板的底部（见图 5-3）。在这里，没有切割单晶片，以方便粘接聚合物板和固定螺帽。另外，在玻璃基底表面用光化学传感器代替用于溶解氧和 pH 检测的电化学传感器。相较于电化学方法，这种方法能够避免大量的电路引线和 pH 传感器所需的大量参考电极。同时，光化学传感器的输出可

以依靠已经被整合入系统用于细胞成像的显微镜完成，不需要额外的设备。



a)

b)

图 5-3　基于玻璃芯片的功能测试单元。a）底部封接玻璃芯片的 24 孔细胞测试板。板及板盖皆用聚碳酸酯（polycarbonate）制备。外部尺寸与标准微孔测试板标准符合。培养孔的半径为 7.7 mm。插图显示集成 pH、溶解氧和电阻抗传感器（EI）的孔底部俯视图。这个测试板与工业界（Quarder Systemtechnik GmbH 公司，德国，和 HP Medizintechnik GmbH，德国）共同合作构建和制作。b）用于多孔"neuro"测试板的玻璃芯片，其中单个芯片被切成正方形，并分别固定在细胞培养腔体的底部

另一种制备的玻璃芯片可作为 24 孔神经元测试板来使用。一般来说，多电极阵列是一层在玻璃基底之上被一层绝缘层所覆盖的导电层结构。只有电极区域裸露，去除了绝缘层覆盖，以便记录细胞的电生理信号。每个芯片都有一个多电极阵列，用于细胞网络的分析。当前，玻璃和聚合物薄片的激光直接成型技术已经开始

被尝试用以取代传统的薄膜技术。与前述芯片相同，细胞培养板腔体的底部固定了24 片芯片构成的神经元检测板，能够实现电生理信号的滤波、放大和处理[27]。

所有介绍的芯片和传感器制备技术都有一个共同点，就是即使在工业流水线上大规模生产，其费用仍十分昂贵。丝网印刷技术也许是一种可选择的替代方法，但是对一些有特殊要求的传感器，效果欠佳[28]。金属电极，特别是铂电极和金电极的功能特性是可以改进的。对于某些传感器，使用特定的电极材料可以明显地提高传感器的特性。例如，碳纳米电极对于氧化还原反应有很强的电催化性[29,30]，同时对电刺激和电信号记录，也有较小的表面电阻[31]。现在的问题是如何沉积这些材料形成有活性且长寿命的传感器表面，可能的方法是印刷的方式，以及如何使它们与廉价的基底结合在一起，形成可传导的通路。

5.2.4　系统工程

一种传感器芯片作为一个独立的微型器件是几乎没用的。尽管传感芯片是传感、流路、细胞培养维护和信号处理等整合系统的核心，但若匹配不当，依然会在拥有一个智能且方便更换的核心部件的同时，产生一个相对笨重的台式机或实验室系统。

在许多筛选应用中，不得不安排高密度监测点阵以奠定合理的数据统计基础。现在对于使用微器件分析单细胞已经有越来越多成功的尝试[14,32]，它们使得对来自单细胞的数据进行统计处理。另一方面，将活组织分散成单细胞过程总会对细胞造成损伤，对细胞信号传导可能造成不可预知的影响。通过来自于人体的实体癌细胞样本，可设计出相应个体化的预测性测试，例如，在一个便携的微孔板方式进行阵列化的细胞培养和监测是比较可行的。

一个完整的细胞监测设备，包括并行的细胞监测传感器、流液控制和成像单位，具体如图 5-4 所示。它能够和图 5-3 中所示的所有检测板同时配套使用。

对仪器系统小型化的需求可能源于以下几个原因：①从流体和代谢实验对尺寸的具体要求考虑；②节省贵重的药品试剂；③对生物原代组织的节省，有些实验可能只能得到非常少量的组织，例如组织活检得到的癌症样本。因此，挑战在于要在保证传感器功能的同时，将其尺寸微型化。

细胞生物传感器的细胞识别和信号传递功能也可以用来检测可能对人体有害的物质。在这种情况下，细胞提供相应的受体蛋白质，产生并放大物理换能器能检测到的输出信号。事实上，使用活细胞作为生物信号传感器和放大器的最重要优点就是它们能够恢复到初始状态反复产生信号。这种传感器能够对具体的毒素进行检测，例如可用于防止生化武器，或者用于废水监测[33-35]。

对于各种微器件的设计和工程实现，计算机辅助建模目前是一种新技术。在研究中，我们应用有限元模型对细胞代谢活动、扩散、缓冲能力、材料影响和微流控的共同作用进行仿真，对微尺寸培养和监测仪器进行了优化设计。

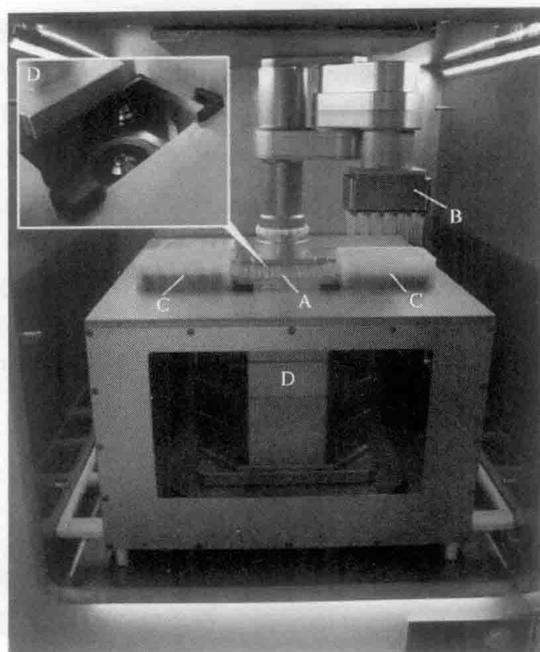


图 5-4 安装测试板的分析平台的正面照片
A—移液机器人头部 B—介质/药物溶液腔
C—测试板微流控接口 D—集成其中的显微镜

5.2.5 典型研究：人癌细胞分析

在肿瘤研究中，由于需要评价化疗方案效果，因此对个体化的 POC 检测手段有着迫切的需求[36,37]。对于化疗效果研究，一开始就尝试了应用体外细胞化学试剂敏感性检测分析的方法。不同于分子标记方法，由于细胞本身的特性，这种方法能够将十分复杂的信号传导网络整合成为可检测的响应参数。最近，有报道介绍了基于传感芯片的细胞分析技术[38-40]。但是，这些研究大都是基于癌细胞系的单层培养，而不是原代培养。

本方法的原理基于我们对人癌细胞和组织的前期研究[41-43]。相较于其他技术，基于传感芯片的监测技术的样本准备具有耗时短、无需标记的特点，同时能够对单个样本试剂作用前、作用中和作用后的状态进行连续的观察。

图 5-4 所示的仪器平台使该项技术得以实现。在每个测试版的孔中，加入约为 23μL 液体，实现了高的生物量（即介质-体积比）。约 200μm 癌样本振动切片代表“生物量”。组织准备中最大的问题是切片引起的损伤，所以应尽量减少操作步骤。

系统在停止微流控工作间隔对细胞的代谢，也就是氧消耗和酸释放进行监测，一般持续 20min（见图 5-5）。

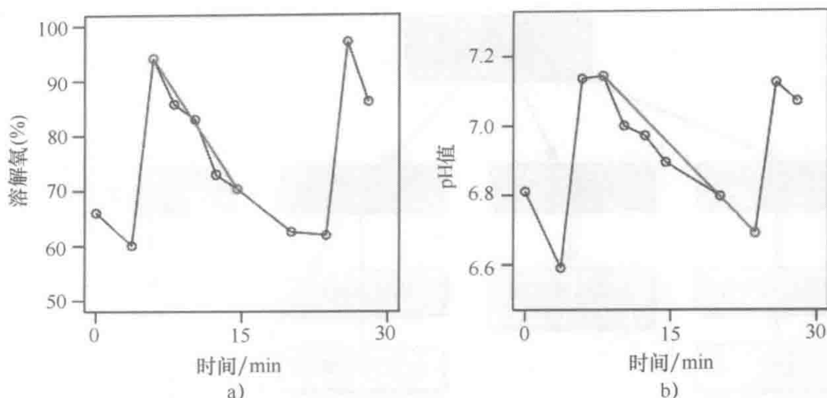


图 5-5　一次流体时间间隔内的单通道组织切片的传感器原始数据图。a）溶解氧和时间。b）pH 和时间。光化学传感器的检测由整合入系统的显微镜实现。激活的传感器位点少于整个传感器面积的 1%，使得器件有进一步小型化的可能。在 $t \approx 5$h 时，移液系统替换微腔中的介质液体，pH 和溶解氧恢复到初始状态。在随后的停止间隔，pH 和溶解氧的斜率可用于评估基本代谢率。pH 和溶解氧的改变需要足够小以避免与正常值偏差过大

原始数据评价的主要结果是一对分配给每个测量周期的比率值。因此，24 孔每个孔的比率曲线可以表征在整个测量超过 288 周期 96h 的实验情况。在这个探索性的研究中并没有讨论一些更高级别的数据评价方法，比如数据归一化、根据信号噪声水平引入权重因子、由假设检验得到传感器动态统计，最终得到传感器“灵敏度”的最终标准信号。

5.3　芯片实验室中的细胞操纵技术

在过去 10 年，越来越多的研究开始将微构造技术应用于复杂的生物系统，例如活细胞的分析。其中热点在于芯片实验室领域中非接触式细胞分选方法，包括单细胞电渗和双向电泳的细胞分选技术和基于压力与光学分选技术。最近在基因组学和蛋白质组学领域的进步，激发了对诸如基因表达和细胞生物力学等细胞水平分子过程研究的浓厚兴趣。微米尺度的设备正被应用于单细胞的纳升体积内的操纵和分析。在单细胞水平上，我们对几种非接触式方法进行了简要的总结如图 5-6 所示。

在过去的几十年里，采用包括机械方法在内的多种技术，已经能够操纵单个细胞和细胞成分，例如微吸管和机器人显微操作器[44]、光镊[45,46]、微电极[47,48]。通过在纳米级微流控系统中应用这些技术，并采用微型通路和微制造结构来承载纳升级别的流体，可以将单细胞的定位、处理和图案化控制提升到一个前所未有的水平。

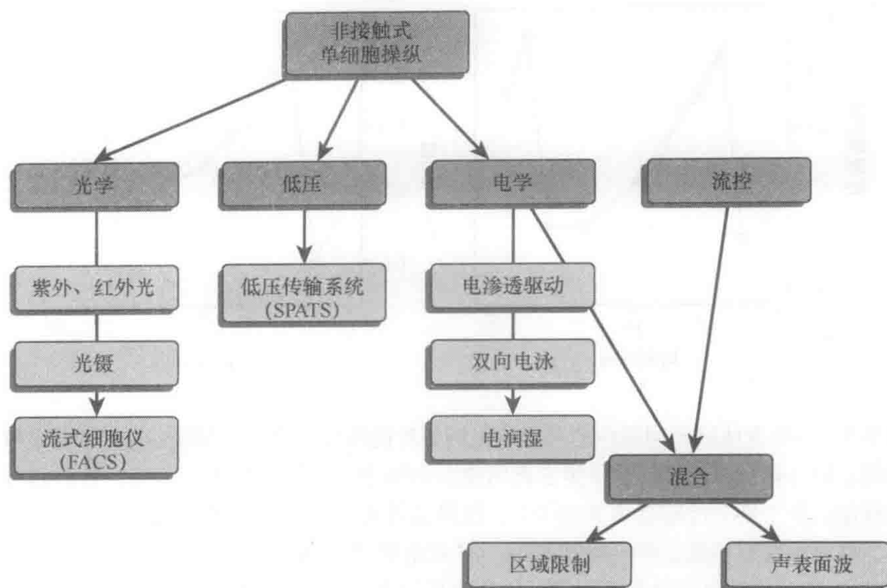


图 5-6 用于非接触式单细胞操纵的微器件技术框图

一些研究已经报道了关于在纳米级微流控系统的微型管道和细胞培养腔中使用机械方法进行单细胞或小细胞群的操纵与分离。Quake 小组研究了应用多层软光刻技术，该技术能够使用弹性材料构造出二维微尺寸通路系统，实现整合的基于 PDMS 的程序化的细胞分析器件[49]。他们使用微器件将单个大肠杆菌（Escherichia coli）分离至亚纳米体积腔体来检测细胞色素 c 氧化酶的活性。Khademhosseini 等人采用以聚乙二醇（Polyethylene Glycoal，PEG）为材料的微孔，配合相应的微流控系统将一小群细胞锚定在预定位置。细胞能够在这种微孔培养板上保持活性，并且可以使用后续流入的抗体和荧光探针对细胞表面受体进行染色[50]。在纳米级微流控系统中，可以使用一些生物分子，如与靶细胞具有高亲和力的抗体和蛋白来捕获目标细胞（相关综述参见本书参考文献[51,52]）。Chang 等人应用涂有目标蛋白 E-selectin-IgC 嵌合体的平面硅微柱，模拟了白细胞聚集到血管壁上的旋转和粘连过程[53]。利用电场诱导流路并分离分子，已广泛用于微型器件分离核酸和蛋白质[54,55]。细胞捕捉双向电泳技术也能够应用于微器件，根据不同细胞极化差异的原理，通过施加一个非均匀的交变电流来实现不同细胞的分离[56]。

出于简化细胞分选，可以使用包括电动、压力和光偏转等不同方法来构建微尺寸器件[57]。20 世纪 90 年代后期基于这些技术开发的器件能够每秒分离数十个细胞，目前的高水平的微型荧光激活细胞分选装置（Fluorescent-Activated Cell Sorter，FACS）已能与传统分选方法相媲美[58]。Wang 等人制作了基于荧光激活的细胞分选微流控器件，并使用具有活性且稳定转染表达混合绿色荧光组蛋白的 HeLa 细胞对其性能进行了评价[59]。Fu 等人则开发了一个简单的，由一个单一的输入和两个

电极连接的集合输出的T型PDMS微通道细胞分选装置[57]。这个装置可以通过改变两个输出电极之间所加的电压来实现细胞的分选。利用多层PDMS器件的一体化的弹性阀门和流体力学开关，能通过流体改变实现细胞在收集端和废弃端的分离[58]。Ozkan等人则采用垂直腔表面发射激光器阵列在PDMS微通道中捕获和操纵单个细胞[60]。虽然对于较大的目标，如哺乳动物细胞，这种电场捕获强度很弱，但是基于光子压力的细胞驱动仍是一种可用于细胞分选微设备的有效分离手段。此外，从多细胞中分拣单细胞来分析在分子诊断中也起着重要的作用。

在这里，我们并没有提供一份可以监测单细胞生理学的微型器件完整列表。在图5-6中，我们总结了非接触领域的主要研究。同时，细胞生理检测领域的现状和最新进展可以参考相应的文献（历史、理论和技术见本章参考文献［61］；分析标准操作与应用见本章参考文献［62］；最新发展趋势，见本章参考文献［63］）。

5.3.1 微量液滴的驱动

通过外部控制硬件的简化，微尺寸器件使得细胞生物学解决系统一体化整合问题成为了可能。许多生化分析方法，比如单基因库筛选技术需要包括DNA扩增、显示分子的标记到DNA杂交等多步、复杂的操作步骤。而工业方法的复杂性在于开发具体的机械高通量工作站，这种技术需要考虑价格、必需的花费、场地、工作人员的培训和维护等。对于小规模的实验室和研究机构，这种技术基本难以实现。微流控器件主要通过微尺度流路网络，提供了一个纳升为单位的平台，以大大简化筛选过程。但是，微型实验室的实现不只是在尺寸上缩减常规设备的问题。纳升体积的液体特征与它们的宏观存在相比有很大的不同。例如，我们经常可以看到液体通过涡流进行混合，就像奶油加到咖啡中。但是，这种涡流在仅有几微米宽的封闭通道或管道系统中是不会发生的。相反，它们的流动受层流或低雷诺数准数流体理论支配[64]。在这里，我们提出了一种完全不同于在小尺度上对液体进行处理的方法。我们开发出了经过化学修饰的表面提供虚拟流路来代替封闭管道[65]。平面上液滴的形状受平面基底的属性和表面自由能的影响，但与通道壁无关。根据不同的化学修饰，液滴将会形成大的接触角（疏水性），或会选择性浸润其表面（亲水性）。这是本节中所述的芯片系统的基本思想之一：少量的液体不需要被限制在管道和沟槽中。它们形成自己的管路，并可以通过表面张力聚集在一起。液滴、流路轨迹和反应位点都由芯片表面的单层化学修饰所决定。这种构建流体通路的技术，与制作电子半导体器件的导电通路工艺十分类似。但是一个真正的芯片实验室，需要更多构造，而不仅仅是管道。更重要的是芯片实验室中的液体一般都需要被输送、混合、搅拌或处理。因此，传统的封闭微流体系统需要在外部配上泵，从而面临无法进一步小型化的困难。在我们的研究中，可以使用SAW器件来驱动虚拟管路上液体沿预定的轨迹流动[65]。芯片上的SAW和流体之间的相互作用引起液体中的声流，这不仅可以在密闭容器中推动和混合液体，也可以在整体上驱动小液滴。1μL～100pL的液体可以不借助真实的管路沿预定的轨

迹精确地移动。驱动的声表面波由集成在芯片上的微型叉指传感器（Interdigital Transducers，IDT）上的高频电信号产生[66]。

亚微升级别的分析实验，可以简单快速地在这种声学驱动的芯片实验室上实现。除了对不同生物检测的近乎无限适用性，它还具有可编程性和极低的制造成本这两个明显优势，我们将之称为“自由可编程芯片实验室（freely programmable Lab-On-a-Chip，LOC）”[67]（见图5-7）。事实上，它们的成本非常廉价，以致可以在许多诊断领域一次性使用。

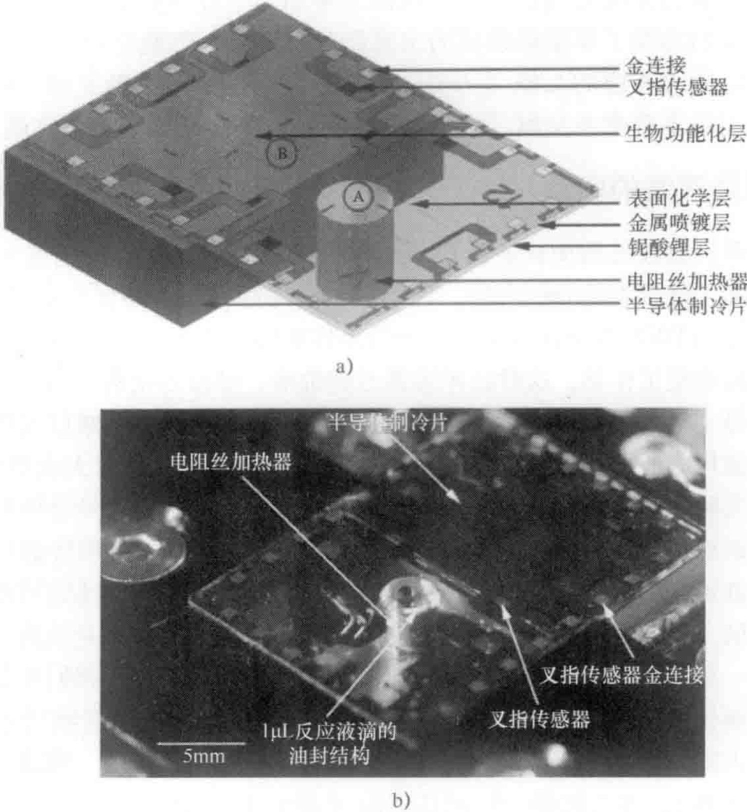


图5-7 a）LOC器件功能示意图。主基底（$LiNbO_3$）覆盖横向Pt、Ni和Au作为换能元件，同时喷镀金属层（metallization）。随后的硅烷化（silanization），目的是为了得到亲水/疏水的表面化学界面和构建一个平面的追踪系统，进一步可以发展为对某一特定目标分析检测的功能。反应中心A由负载电阻加热器控制，反应点B则是一个半导体制冷片元件。b）安装在加热单元芯片的光学成像单元，在反应中心A点，5μL的矿物油覆盖着1μL的水溶液，标尺：5mm

在许多传统的微流控系统中，液体被限制在管道和毛细管中流动。因此，这些系统的应用通常被限制在连续流动的过程中。但是，许多分析实验在宏观尺度方法

上一般采用分批处理的模式。为了实现微流控的封闭系统，我们需要克服许多困难。例如，驱动液体压力的大小需要与通道的尺寸匹配[68]。另外，液体控制系统缩小到微米和亚微米尺寸需要我们使用低雷诺准数理论进行讨论，在这个尺寸上的流体力学与宏观尺寸上有很大的不同。在管路直径小于 1μm 的微器件中，流体经常处于低雷诺准数的条件下。在这种条件下，流体不存在着涡流和惯性现象。其中，雷诺系数是一个无穷小量，它给出了粘度和相关惯性作用的关系，其定义为

$$Re = \frac{vl\rho}{\eta}$$

式中，v 为流速；l 为特征管路尺寸；ρ 为流体密度；η 为流体粘度。

在高雷诺准数（如 $Re > 2000$）时，流体可以产生涡流。低雷诺准数（如 $Re < 2000$）时，则是层流。

例如，混合通常只是在这些条件下由扩散驱动，并因此在该类器件的设计中不能忽略扩散这一因素。此外，由于表面张力在液体空气界面产生的力在此尺度上的作用也很重要。重力和惯性的影响则通常可以忽略。由于微流体领域的物理效应与宏观尺度上的差距非常大，流体集成的微型器件应该不是简单只把宏观尺度上的器件小型化。仔细研究一个微流体就会发现表面张力对其的影响远远超过重力的影响。因此，在减小器件尺寸的同时，通常需要增加泵的功率，这使得一个完备系统的整合变得复杂。此外，当生物溶液被泵过一个狭窄的管道时，不利的表面与体积比往往更多地造成试剂在管壁上附着的损失。狭小的通道带来的另一个问题就是容易堵塞，并且难以控制表面改性和功能化。我们使用“虚拟”的中断和通道控制，使尽可能小体积的液体在压电基片表面沿预定轨迹流动。声表面波由叉指换能器激发，在芯片上充当可电寻址与可编程纳米泵[69]。芯片上试剂的流动可以有两种模式：不连续的水滴或由较大体积液体组成的连续流体。该技术即可进行高速批量处理，也可进行连续处理。但是，最重要的优势是其可编程的特性，可以由同一芯片实现多种不同的检测方案。

这种相互作用以及由此产生的声波驱动力称为“声流”效果[70]。这是压力依赖物质密度的结果，导致声学引起的压力的一个非零时间平均。尽管声流在经典物理宏观尺度上一直是一个众所周知的效果，但到目前为止，在小型化方面很少引起人们的关注[71]。在瑞利角 ΘR 下，声波折射进入液滴（见图 5-8a），会产生一个纵向压力波衍射。对于这样一个限制性空间，此衍射角由基底中与流体中声波传播速度的比例决定。声波在液体中传播时，具有不连续衰减的现象。如果强度高，这种衰减沿波传播方向产生声压梯度。这种梯度在相同的方向引起一个相应的力，随即致使液体流动[72]。狭窄流体空间的上边界是由其表面上的流线弯曲决定，从而引起小液滴的连续流动（见图 5-8b）。声表面波的振幅较大时，内部流动能使小液滴整体上向芯片上的特定方向流动。使用这种方式，液体的流速可接近 1 m/s。根据芯片的实际布局，生化液滴几乎可以用任何方式进行合并、混合和处理。由于声表

面波纳米泵可以进行电控制，所以一个生化反应或生物检测的不同步骤的顺序全部可以通过计算机操控。此外，由于能够十分方便地构建可自由编程的生化过程和可以通过计算机自动化进行操作和控制反应全过程，这种先进的“生物处理器”系统是在一个能在芯片上解决特定问题和特定病人的真正的微型芯片实验室的理想选择（见图 5-8c）。固定在金属层表面的多个可寻址 IDT 可控制流体的驱动。典型的窄频带 IDT 由高频源在各自的工作频率激发。这就使得在后续步骤中的反应物驱动完全可以自动化控制。遗传物质的分析是多种医学和科学应用的基础。它包括大量遗传疾病的诊断，癌基因分析、法医分析、疾病的诊断和筛查、亲子鉴定，基因疗法设计，病理标本检测等。但遗传物质分析的主要原因，特别在医学领域，是对基因遗传相关疾病的诊断。将聚合酶链反应（PCR）的体积降到微升水平，不仅能够给便携检测技术和高通量并行分析系统的开发带来帮助，同时也是个体化治疗方案和 POC 诊断的下一步发展需要，因为它能减少不同种类操作所带来的复杂性，这一点很重要[73,74]。

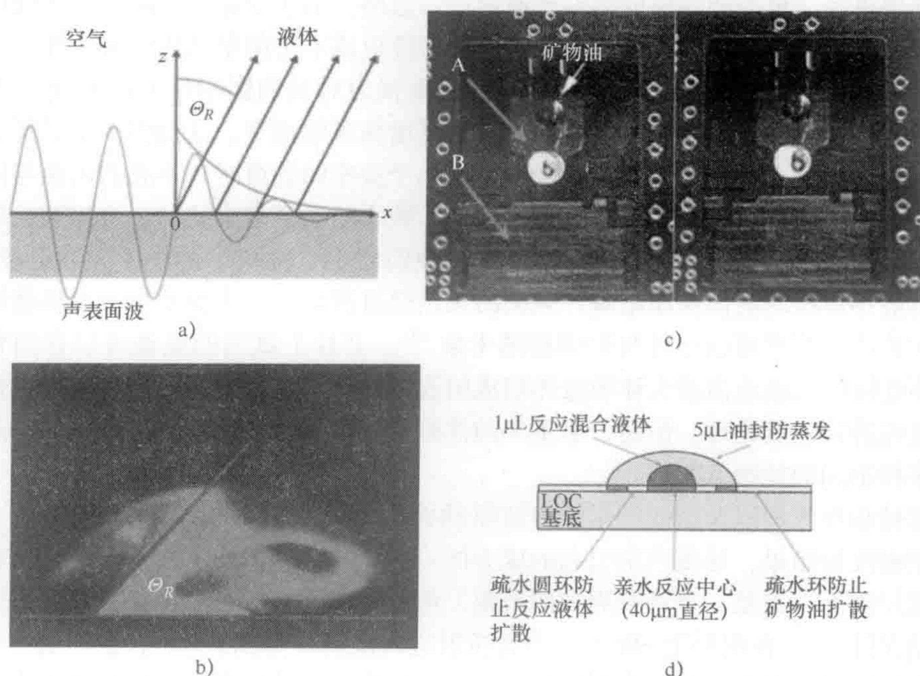


图 5-8 a）在 $LiNbO_3$ 基底表面声表面波（SAW）和液体反应的示意图。SAW 从左到右扩散，$x=0$ 时冲击液体。纵向的声波以折射角 Θ_R 散射进流体。b）声波流引导芯片表面 50nL 的小液滴。在芯片表面扩散的 SAW 推动小液滴从左向右移动。通过与液体中压力波耦合，对波的吸收形成了一种流动模式，其在瑞利角 Θ_R 下被激活。在可溶性荧光试剂 dye2 标记下，可实现对这种流动模式的观测。c）SAW 驱动的微流控芯片实验室。通过纳米泵的驱动，4 滴约为 100nL 和一滴 5μL 矿物油滴各自按照规定的路径移动。d）覆盖 5μL 矿物油的 1μL PCR 反应混合液在平面亲水/疏水结构玻片表面示意图

5.4　有机电子学的挑战

20 世纪 70 年代的导电聚合物发现为各种新领域的研究铺平了道路。这一成就在 2000 年被授予诺贝尔化学奖，这表明了它对科学和技术的重要性。现今最为重要的研究领域——有机电子学的出现就是这个发现的结果。使用有机材料替代传统的无机半导体或与传统材料结合，便能开发出具有新的电子、光学和力学特性的新型电子设备。近年来，有机电子领域的研究和开发已有了巨大进步。由于这项新技术在工程应用中有广泛的潜力，研究人员对基于有机半导体材料的新型电子设备的兴趣大大增加。基于有机半导体的元件有多种，包括发光二极管、光电探测器、薄膜晶体管、传感器等。用于不同的便携式电子设备的 OLED 显示器代表了该领域的第一个商业产品，同时商品化产品肯定会越来越多。图 5-9 显示了一些有机器件实例，同时显示了它们在柔性基底上的处理能力。

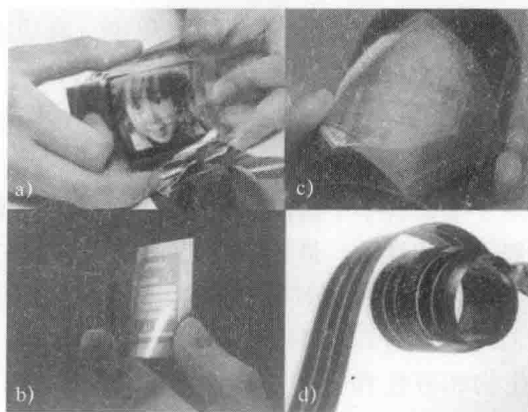


图 5-9　基于有机半导体的柔性产品实例。a）Sony 公司的 SID 2007 柔性 OLED（http：//www. sony. net）。b）聚合物柔性 RFID 标签（Photo courtesy of PolyIC 公司，Fuerth，德国）。c）有机柔性片成像扫描仪（Takao Someya 教授提供，http：//www. ntech. t. u-tokyo. ac. jp/Archive_download/Archive_download_en. html#scanner）。d）Konarka 公司的柔性太阳电池

当然，有机电子技术最大的优势是其超低的成本。使用简单的涂层和印刷技术在柔性塑料基底上制造电子元件，这不仅在技术上令人着迷，从经济的角度看也十分让人感兴趣。加工的聚合物有可能在满足这些要求的同时，实现化学修饰，允许我们灵活地设计有机半导体需要的性质。如前文所述，小型、便携、廉价的传感器在生命科学中能一次性使用，具有广阔的传感应用前景。比如，食品、环境监测、

生物毒性物质检测。这些适用于大面积、低成本、灵活，甚至一次性使用的电子有机材料，在上述领域都有潜在的应用可能。有机电子在生物的交叉领域呈现了一个几乎完美的基础研究和工业应用联系的罕见例子。事实上，Berggren 和 Richter-Dahlfors 在他们开创性的综述中提出了“有机生物电子”的概念[75]，并且描述了这一高度跨学科的新研究主题。这一概念为生命科学中实现生物医学检测系统提供了新的可能，有助于发现未来医学的基本原则，提高我们的生活质量，保护我们的环境。基于有机半导体的传感器可以结合寻址的特性。它们具有弹性和导电特性，同时可以低成本，大规模生产[76]。近年来，基于电（或电子）传导机制的有机生物传感器已经成为了一些研究团队的研究热点。在已发表文献中可以找到大量的研究实例。在这些用于气体、挥发性物质和液体检测的晶体管研究中[77,88]，一般使用离子敏场效应管（ISFET）[81-84]、液体传感器[85-88]和安培法/伏安法中的有机电子材料[89-93]都有报道。

我们实验室的有机薄膜晶体管（Organic Thin-Film Transistors，OTFT）的详细性能介绍和理论分析已在最近报道[94]。在制造过程中，成功地应用了旋涂和喷涂沉积技术[95,96]。

我们成功构建了低电压 OTFT 器件，可作为传感器用于电解液检测[97]。该器件基于共聚物 3-己基噻吩（poly（3-hexylthiophene），P3HT），是一种良好的导电和光学感应聚合物。对于生命科学中监测细胞生理的应用，生物相容性和生物功能性是导体和半导体材料必需的性质。最近，我们研究了溶液加工的有机半导体聚合物的生物相容性。噻吩衍生物，如 P3HT，是这类有广泛应用前景的有机材料的代表。通常情况下，它们具有良好的水溶性和环境与热稳定性，并且易于加工。因此，我们对 P3HT 的生物相容性和生物功能性已进行了研究。在甲苯和氯仿中的 P3HT 可以在高于溶剂沸点的温度被沉积固化，从而得到无毒、无溶剂的均匀层。为了说明生物相容性和细胞贴附情况，评价表面处理和蛋白涂层效果，我们将成纤维细胞系在 P3HT 薄膜层表面进行了细胞培养和贴附研究。细胞的纺锤形态表明了细胞在材料表面的贴壁生长状态（见图 5-10）[98]。为了克服生物相容性问题，采用蛋白涂层和氧等离子表面处理技术，可用于保证细胞在这些修饰表面的贴壁生长。

表面特性对周围细胞的贴附、分化和增殖有显著地影响。在生物相容性研究中，在氮气环境下通过旋转和溅射聚合物的方式，在玻璃基底表面涂上了 P3HT 薄层。后一种方法可获得 100nm ~ 10μm 厚度范围内的薄膜。这些疏水涂层还没有进一步改性。关于 P3HT 的生物相容性和生物功能性的研究，以及所有相关实验细节已经发表[99]。通过具有生物相容性的半导体聚合物层的研究，生命科学研究中实现低成本、大批量传感器生产的障碍已克服。这为有机电子器件的生物传感开辟了新的可能与应用。

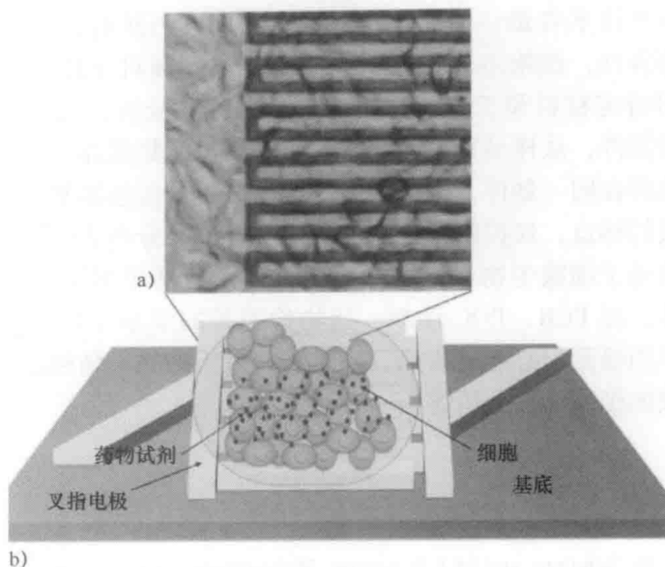


图 5-10　a) 在经过聚合物表面生物功能化的 P3HT 晶体管表面生长的细胞光学显微镜照片。细胞在经过胶原预处理的无菌 P3HT 表面生长 24 h。b) 一个可能的应用方案示意图，实验中通过外界试剂改变细胞的代谢（来自 Scarpa，G. et al.，IEEE Trans. Nanothchnol.，9，527，2010）

5.5　展望

有机电子元器件的商业成功的关键因素是效率、寿命和成本。与传统无机器件相比，有机器件的效率和寿命比较差，这也是有机器件的主要缺点。现在大量的研究正试图克服这些问题，对于某些应用，先进的有机器件已经能够在效率上达到要求。然而，在生物和医学领域，利用有机器件所提供的可能性我们能够实现前所未有的应用。在目前讨论的基础上，多物质和一次性分析形式已经可以实现。利用"多端口"的分析系统可以实现多路复用分析：不同的生物特异性探针可以固定在器件的不同位置，并且可对这些不同位置的信号（对应分析物特异性结合）分别进行检测。因此，同一样品中的不同待分析物质，可被同时检测并定量分析。这一点对临床诊断、POC 监测和家用诊断是非常重要的，因为这些器件可以被当做一个"面板"用于相关给定病理分析物的检测。一次性器件的发展也是一个新的方向。因为一次性器件代表一个有效的可选方案，用来克服生物传感器的重复使用问题，并可避免不同样品间的交叉污染，以及降低因操作而可能造成的临床样品潜在感染等相关风险。特别是单一用途的应用和分布式诊断中贴近临床测试，大批量且低成本的要求，需要我们继续发展一系列的有效技术。器件在工业环境中的稳定性

和工作人员的专业技术将是一个关键的问题。然而，仍然有很多研究工作是必要的。除了生物相容性，细胞培养和液体介质的稳定性和可靠性（尤其是在柔性塑料基板上）也对特定材料和工艺的适用性十分关键。最后，我们也可以研究整合所有分析过程的器件，从样品采集到分析物的检测都能集成在一个芯片实验室系统中。需要设计能够在同一器件上进行样品采集和分析的传感器平台。这些微型器件精确地控制参数的特点，如控制基底、流速、缓冲液成分和表面化学处理，使它们成了一个广谱的基于细胞生物学应用的理想选择。包括单细胞和3-D组织工程支架的高通量筛选，如PCR、POC诊断、药物检测等的复杂生化反应。潜在的应用可能是癌症的早期检测、心血管疾病、阿尔茨海默氏病的生物标志物、病毒及细菌检测，以及在线的细胞活性分析等。

参考文献

1. A. Poghossian, J.W. Schultze, and M.J. Schöning, Multi-parameter detection of (bio-) chemical and physical quantities using an identical transducer principle, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 91, 2003, 83–91.
2. A. Manz, N. Graber, and H.M. Widmer, Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1, Jan. 1990, 244–248.
3. T. Squires, Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale, *Reviews of Modern Physics*, 77, 2005, 977–1026.
4. D.B. Weibel and G.M. Whitesides, Applications of microfluidics in chemical biology, *Current Opinion in Chemical Biology*, 10, Dec. 2006, 584–591.
5. A. Manz, Y. Miyahara, J. Miura, Y. Watanabe, H. Miyagi, and K. Sato, Design of an open-tubular column liquid chromatograph using silicon chip technology, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1, 1990, 249–255.
6. P. Wilding, M. Shoffner, and L. Kricka, PCR in a silicon microstructure, *Clinical Chemistry*, 40, 1994, 1815–1818.
7. D.J. Harrison, K. Fluri, K. Seiler, Z. Fan, C.S. Effenhauser, and A. Manz, Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical analysis system on a chip, *Science*, 261, Aug. 1993, 895–897.
8. L. Martynova, L.E. Locascio, M. Gaitan, G.W. Kramer, R.G. Christensen, and W.A. MacCrehan, Fabrication of plastic microfluid channels by imprinting methods, *Analytical Chemistry*, 69, Dec. 1997, 4783–4789.
9. D.C. Duffy, J.C. McDonald, O.J.A. Schueller, and G.M. Whitesides, Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane), *Analytical Chemistry*, 70, Dec. 1998, 4974–4984.
10. K. Sato, K. Mawatari, and T. Kitamori, Microchip-based cell analysis and clinical diagnosis system, *Lab on a chip*, 8, Dec. 2008, 1992–1998.
11. Y. Tanaka, K. Sato, M. Yamato, T. Okano, and T. Kitamori, Drug response assay system in a microchip using human hepatoma cells, *Analytical Sciences*, 20, Mar. 2004, 411–413.
12. J. El-Ali, P.K. Sorger, and K.F. Jensen, Cells on chips, *Nature*, 442, Jul. 2006, 403–411.
13. G.B. Salieb-Beugelaar, G. Simone, A. Arora, A. Philippi, and A. Manz, Latest developments in microfluidic cell biology and analysis systems, *Analytical Chemistry*, 82, Jun. 2010, 4848–4864.

14. L. Gac and A.V.D. Berg, Single cells as experimentation units in lab-on-a-chip devices, *Trends in Biotechnology*, 28(2), 2009, 55–62.
15. Y. Tanaka, K. Sato, T. Shimizu, M. Yamato, T. Okano, and T. Kitamori, Biological cells on microchips: New technologies and applications, *Biosensors & Bioelectronics*, 23, Nov. 2007, 449–458.
16. B. Wolf, M. Brischwein, H. Grothe, C. Stepper, J. Ressler, and T. Weyh, Lab-on-a-chip systems for cellular assays, *BioMEMS—Series: Microsystems*, 16, 2006, 269–307.
17. C.W. Scott and M.F. Peters, Label-free whole-cell assays: Expanding the scope of GPCR screening, *Drug Discovery Today*, 15, Jun. 2010, 704–716.
18. R. McGuinness, Impedance-based cellular assay technologies: Recent advances, future promise, *Current Opinion in Pharmacology*, 7, Oct. 2007, 535–540.
19. D. Le Guillou-Buffello, G. Hélary, M. Gindre, G. Pavon-Djavid, P. Laugier, and V. Migonney, Monitoring cell adhesion processes on bioactive polymers with the quartz crystal resonator technique, *Biomaterials*, 26, Jul. 2005, 4197–4205.
20. G.N.M. Ferreira, A.-C. Da-Silva, and B. Tomé, Acoustic wave biosensors: Physical models and biological applications of quartz crystal microbalance, *Trends in Biotechnology*, 27, Dec. 2009, 689–697.
21. P. Wang, G. Xu, L. Qin, Y. Xu, Y. Li, and R. Li, Cell-based biosensors and its application in biomedicine, *Sensors and Actuators*, 108, 2005, 576–584.
22. M. George, Highly integrated surface potential sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 69, Oct. 2000, 266–275.
23. B. Stein, M. George, H.E. Gaub, J.C. Behrends, and W.J. Parak, Spatially resolved monitoring of cellular metabolic activity with a semiconductor-based biosensor, *Biosensors & Bioelectronics*, 18, Jan. 2003, 31–41.
24. S.E. Eklund, R.M. Snider, J. Wikswo, F. Baudenbacher, A. Prokop, and D.E. Cliffel, Multianalyte microphysiometry as a tool in metabolomics and systems biology, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 587, 2006, 333–339.
25. A.F.M. Johnstone, G.W. Gross, D.G. Weiss, O.H.-U. Schroeder, A. Gramowski, and T.J. Shafer, Microelectrode arrays: A physiologically based neurotoxicity testing platform for the 21st century, *Neurotoxicology*, 31, Aug. 2010, 331–350.
26. M. Kreir, S. Stoelzle, A. Haythornthwaite, C. Haarmann, C. Farre, A. Brueggemann, D.R. Guinot, M. George, and N. Fertig, Automated patch clamp recordings of action potentials from stem cell derived cardiomyocytes, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 62(2), Sep. 2010, e35.
27. F. Ilchmann, J. Meyer, V. Lob, C. Zhang, and H. Grothe, Automated multiparametric 24 well neuro screening system, *Proceedings of the 6th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrodes*, Reutlingen, Germany, 2008, pp. 302–303.
28. M. Brischwein, S. Herrmann, W. Vonau, F. Berthold, H. Grothe, E.R. Motrescu, and B. Wolf, Electric cell-substrate impedance sensing with screen printed electrode structures, *Lab on a Chip*, 6, Jun. 2006, 819–822.
29. G.A. Rivas, M.D. Rubianes, M.C. Rodríguez, N.F. Ferreyra, G.L. Luque, M.L. Pedano, S.A. Miscoria, and C. Parrado, Carbon nanotubes for electrochemical biosensing, *Talanta*, 74, Dec. 2007, 291–307.
30. C. Hu and S. Hu, Carbon nanotube-based electrochemical sensors: Principles and applications in biomedical systems, *Journal of Sensors*, 9, 2009, 1–40.
31. E.W. Keefer, B.R. Botterman, M.I. Romero, A.F. Rossi, and G.W. Gross, Carbon nanotube coating improves neuronal recordings, *Nature Nanotechnology*, 3, Jul. 2008, 434–439.
32. S. Lindström and H. Andersson-Svahn, Overview of single-cell analyses: Microdevices and applications, *Lab on a Chip*, 10, Oct. 2010, 3363–3372.
33. T.M. Curtis, M.W. Widder, L.M. Brennan, S.J. Schwager, W.H. van der Schalie, J. Fey, and N. Salazar, A portable cell-based impedance sensor for toxicity testing of drinking water, *Lab on a Chip*, 9, Aug. 2009, 2176–2183.

34. J. Pancrazio, A portable microelectrode array recording system incorporating cultured neuronal networks for neurotoxin detection, *Biosensors & Bioelectronics*, 18, Oct. 2003, 1339–1347.
35. J. Wiest, T. Stadthagen, M. Schmidhuber, M. Brischwein, J. Ressler, U. Raeder, H. Grothe, A. Melzer, and B. Wolf, Intelligent mobile lab for metabolics in environmental monitoring, *Analytical Letters*, 39, Jul. 2006, 1759–1771.
36. U. Abel, Chemotherapy of advanced epithelial cancer—A critical review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 46, 1992, 439–452.
37. D.J. Demetrick, Targeting cancer treatment: The challenge of anatomical pathology to the analytical chemist, *Analyst*, 128, Jul. 2003, 995–997.
38. D. Wlodkowic and J.M. Cooper, Tumors on chips: Oncology meets microfluidics, *Current Opinion in Chemical Biology*, 14, Sep. 2010, 556–567.
39. M. Wu, A. Neilson, A.L. Swift, R. Moran, J. Tamagnine, S. Armistead, K. Lemire, J. Orrell, J. Teich, D.A. Ferrick, D. Parslow, and S. Chomicz, Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells, *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 292, Jan. 2007, C125–C136.
40. P. Mestres and A. Morguet, The Bionas technology for anticancer drug screening, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 4, Jul. 2009, 785–797.
41. B. Wolf, M. Kraus, M. Brischwein, R. Ehret, W. Baumann, and M. Lehmann, Biofunctional hybrid structures—Cell-silicon hybrids for applications in biomedicine and bioinformatics, *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 46, 1998, 215–225.
42. T. Henning, M. Brischwein, W. Baumann, R. Ehret, I. Freund, R. Kammerer, M. Lehmann, A. Schwinde, and B. Wolf, Approach to a multiparametric sensor-chip-based tumor chemosensitivity assay, *Anti-Cancer Drugs*, 12, Jan. 2001, 21–32.
43. M. Brischwein, E.R. Motrescu, E. Cabala, A.M. Otto, H. Grothe, and B. Wolf, Functional cellular assays with multiparametric silicon sensor chips, *Lab on a Chip*, 3, Nov. 2003, 234–240.
44. H. Matsuoka, T. Komazaki, Y. Mukai, M. Shibusawa, H. Akane, A. Chaki, N. Uetake, and M. Saito, High throughput easy microinjection with a single-cell manipulation supporting robot, *Journal of Biotechnology*, 116, Mar. 2005, 185–194.
45. A. Ashkin and J. Dziedzic, Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria, *Science*, 235, Mar. 1987, 1517–1520.
46. T.N. Buican, M.J. Smyth, H.A. Crissman, G.C. Salzman, C.C. Stewart, and J.C. Martin, Automated single-cell manipulation and sorting by light trapping, *Applied Optics*, 26, Dec. 1987, 5311–5316.
47. T. Schnelle, R. Hagedorn, G. Fuhr, S. Fiedler, and T. Muller, Three-dimensional electric field traps for manipulation of cells—Calculation and experimental verification, *Biochimica et Biophysica*, 1157, 1993, 127–140.
48. C. Duschl, P. Geggier, M. Jäger, M. Stelzle, T. Müller, T. Schnelle, and G.R. Fuhr, Versatile chip-based tool for the controlled manipulation of microparticles in biology using high frequency electromagnetic fields, *Lab-on-Chips for Cellomics: Micro and Nanotechnologies for Life Science*, H. Andersson and A. Berg, eds., Dordrecht, the Netherlands: Kluwer, 2004, pp. 83–122.
49. T. Thorsen, S.J. Maerkl, and S.R. Quake, Microfluidic large-scale integration, *Science*, 298, Oct. 2002, 580–584.
50. A. Khademhosseini, J. Yeh, S. Jon, G. Eng, K.Y. Suh, J.A. Burdick, and R. Langer, Molded polyethylene glycol microstructures for capturing cells within microfluidic channels, *Lab on a Chip*, 4, Oct. 2004, 425–430.
51. H. Andersson, Microfluidic devices for cellomics: A review, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 92, Jul. 2003, 315–325.
52. H. Andersson and A. van den Berg, Microtechnologies and nanotechnologies for single-cell analysis, *Current Opinion in Biotechnology*, 15, Feb. 2004, 44–49.

53. W.C. Chang, L.P. Lee, and D. Liepmann, Biomimetic technique for adhesion-based collection and separation of cells in a microfluidic channel, *Lab on a Chip*, 5, Jan. 2005, 64–73.
54. N. Xu, Y. Lin, S.A. Hofstadler, D. Matson, C.J. Call, and R.D. Smith, A microfabricated dialysis device for sample cleanup in electrospray ionization mass spectrometry, *Analytical Chemistry*, 70, Sep. 1998, 3553–3556.
55. J. Bergkvist, S. Ekström, L. Wallman, M. Löfgren, G. Marko-Varga, J. Nilsson, and T. Laurell, Improved chip design for integrated solid-phase microextraction in on-line proteomic sample preparation, *Proteomics*, 2, Apr. 2002, 422–429.
56. S. Fiedler, S.G. Shirley, T. Schnelle, and G. Fuhr, Dielectrophoretic sorting of particles and cells in a microsystem, *Analytical Chemistry*, 70, May. 1998, 1909–1915.
57. A.Y. Fu, H.-P. Chou, C. Spence, F.H. Arnold, and S.R. Quake, An integrated microfabricated cell sorter, *Analytical Chemistry*, 74, Jun. 2002, 2451–2457.
58. A. Wolff, I.R. Perch-Nielsen, U.D. Larsen, P. Friis, G. Goranovic, C.R. Poulsen, J.P. Kutter, and P. Telleman, Integrating advanced functionality in a microfabricated high-throughput fluorescent-activated cell sorter, *Lab on a Chip*, 3, Feb. 2003, 22–27.
59. M.M. Wang, E. Tu, D.E. Raymond, J.M. Yang, H. Zhang, N. Hagen, B. Dees, E.M. Mercer, A.H. Forster, I. Kariv, P.J. Marchand, and W.F. Butler, Microfluidic sorting of mammalian cells by optical force switching, *Nature Biotechnology*, 23, Jan. 2005, 83–87.
60. M. Ozkan, M. Wang, C. Ozkan, R. Flynn, and S. Esener, Optical manipulation of objects and biological cells in microfluidic devices, *Biomedical Microdevices*, 5, 2003, 61–67.
61. D.R. Reyes, D. Iossifidis, P.-A. Auroux, and A. Manz, Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology, *Analytical Chemistry*, 74, Jun. 2002, 2623–2636.
62. P.-A. Auroux, D. Iossifidis, D.R. Reyes, and A. Manz, Micro total analysis systems. 2. Analytical standard operations and applications, *Analytical Chemistry*, 74, Jun. 2002, 2637–2652.
63. P.S. Dittrich, K. Tachikawa, and A. Manz, Micro total analysis systems. Latest advancements and trends, *Analytical Chemistry*, 78, Jun. 2006, 3887–3908.
64. E.M. Purcell, Life at low Reynolds number, *American Journal of Physics*, 45, 1977, 3–11.
65. A. Wixforth, Acoustically driven planar microfluidics, *Superlattices and Microstructures*, 33, May. 2003, 389–396.
66. A. Renaudin, P. Tabourier, V. Zhang, J. Camart, and C. Druon, SAW nanopump for handling droplets in view of biological applications, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 113, Jan. 2006, 389–397.
67. S. Thalhammer, Programmable lab-on-a-chip system for single cell analysis, *Proceedings of SPIE*, 7364, May 2009, 73640B.
68. J.P. Brody, P. Yager, R.E. Goldstein, and R.H. Austin, Biotechnology at low Reynolds numbers, *Biophysical Journal*, 71, Dec. 1996, 3430–3441.
69. T. Franke, A.R. Abate, D.A. Weitz, and A. Wixforth, Surface acoustic wave (SAW) directed droplet flow in microfluidics for PDMS devices, *Lab on a Chip*, 9, Sep. 2009, 2625–2627.
70. W. Nyborg, Acoustic streaming, *Physical Acoustics*, Volume II B, W. Mason, ed., New York: Academic Press, 1965, pp. 265–331.
71. C. Eckart, Vortices and streams caused by sound waves, *Physical Review*, 73, Jan. 1948, 68–76.
72. L.Y. Yeo and J.R. Friend, Ultrafast microfluidics using surface acoustic waves, *Biomicrofluidics*, 3, Jan. 2009, 012002, 1–23.
73. V. Mayer, U. Schoen, E. Holinski-Feder, U. Koehler, and S. Thalhammer, Single cell analysis of mutations in the APC gene, *Fetal Diagnosis and Therapy*, 26, Jan. 2009, 148–156.
74. D. Woide, A. Zink, and S. Thalhammer, Technical Note: PCR analysis of minimum tar-

get amount of ancient DNA, *American Journal of Physical Anthropology*, 42, Jun. 2010, 321–327.

75. M. Berggren and A. Richter-Dahlfors, Organic bioelectronics, *Advanced Materials*, 19, Oct. 2007, 3201–3213.
76. J.T. Mabeck and G.G. Malliaras, Chemical and biological sensors based on organic thin-film transistors, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384, Jan. 2006, 343–353.
77. L. Torsi, G.M. Farinola, F. Marinelli, M.C. Tanese, O.H. Omar, L. Valli, F. Babudri, F. Palmisano, P.G. Zambonin, and F. Naso, A sensitivity-enhanced field-effect chiral sensor, *Nature Materials*, 7, May. 2008, 412–417.
78. M.C. Tanese, D. Fine, A. Dodabalapur, and L. Torsi, Interface and gate bias dependence responses of sensing organic thin-film transistors, *Biosensors and Bioelectronics*, 21, Nov. 2005, 782–788.
79. M. Kaempgen and S. Roth, Transparent and flexible carbon nanotube/polyaniline pH sensors, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 586, Jan. 2006, 72–76.
80. C. Bartic, A. Campitelli, and S. Borghs, Field-effect detection of chemical species with hybrid organic/inorganic transistors, *Applied Physics Letters*, 82, 2003, 475–477.
81. C. Bartic, B. Palan, A. Campitelli, and G. Borghs, Monitoring pH with organic-based field-effect transistors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 83, Mar. 2002, 115–122.
82. A. Loi, I. Manunza, and A. Bonfiglio, Flexible, organic, ion-sensitive field-effect transistor, *Applied Physics Letters*, 86, 2005, 103512.
83. C. Bartic and G. Borghs, Organic thin-film transistors as transducers for (bio) analytical applications, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384, Sep. 2006, 354–365.
84. A. Sargent, T. Loi, S. Gal, and O.A. Sadik, The electrochemistry of antibody-modified conducting polymer electrodes, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 470, Jul. 1999, 144–156.
85. A. Sargent and O.A. Sadik, Monitoring antibody–antigen reactions at conducting polymer-based immunosensors using impedance spectroscopy, *Electrochimica Acta*, 44, Sep. 1999, 4667–4675.
86. M.G.H. Meijerink, D.J. Strike, N.F. de Rooij, and M. Koudelka-Hep, Reproducible fabrication of an array of gas-sensitive chemo-resistors with commercially available polyaniline, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 68, Aug. 2000, 331–334.
87. Y. Sakurai, H.-S. Jung, T. Shimanouchi, T. Inoguchi, S. Morita, R. Kuboi, and K. Natsukawa, Novel array-type gas sensors using conducting polymers, and their performance for gas identification, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 83, Mar. 2002, 270–275.
88. M.E. Roberts, S.C.B. Mannsfeld, N. Queraltó, C. Reese, J. Locklin, W. Knoll, and Z. Bao, Water-stable organic transistors and their application in chemical and biological sensors, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, Aug. 2008, 12134–12139.
89. B. Piro, L.A. Dang, M.C. Pham, S. Fabiano, and C. Tran-Minh, A glucose biosensor based on modified-enzyme incorporated within electropolymerised poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDT) films, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 512, Oct. 2001, 101–109.
90. S.K. Sharma, R. Singhal, B.D. Malhotra, N. Sehgal, and A. Kumar, Lactose biosensor based on Langmuir–Blodgett films of poly(3-hexyl thiophene), *Biosensors & Bioelectronics*, 20, Oct. 2004, 651–657.
91. S.K. Sharma, R. Singhal, B.D. Malhotra, N. Sehgal, and A. Kumar, Langmuir–Blodgett film based biosensor for estimation of galactose in milk, *Electrochimica Acta*, 49, Jun. 2004, 2479–2485.
92. L. Setti, A. Fraleoni-Morgera, B. Ballarin, A. Filippini, D. Frascaro, and C. Piana, An amperometric glucose biosensor prototype fabricated by thermal inkjet printing, *Biosensors & Bioelectronics*, 20, Apr. 2005, 2019–2026.

93. L. Setti, A. Fraleoni-Morgera, I. Mencarelli, A. Filippini, B. Ballarin, and M. Di Biase, An HRP-based amperometric biosensor fabricated by thermal inkjet printing, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 126, Sep. 2007, 252–257.
94. S.M. Goetz, C.M. Erlen, H. Grothe, B. Wolf, P. Lugli, and G. Scarpa, Organic field-effect transistors for biosensing applications, *Organic Electronics*, 10, Jul. 2009, 573–580.
95. A. Abdellah, D. Baierl, B. Fabel, P. Lugli, and G. Scarpa, Exploring spray technology for the fabrication of organic devices based on poly(3-hexylthiophene), *Proceedings of the 9th IEEE Conference on Nanotechnology, IEEE-NANO*, Genoa, Italy, 2009, pp. 831–934.
96. A. Abdellah, B. Fabel, P. Lugli, and G. Scarpa, Spray deposition of organic semiconducting thin-films: Towards the fabrication of arbitrary shaped organic electronic devices, *Organic Electronics*, 11, Jun. 2010, 1031–1038.
97. G. Scarpa, A.-L. Idzko, A. Yadav, and S. Thalhammer, Organic ISFET based on poly (3-hexylthiophene), *Sensors*, 10, Mar. 2010, 2262–2273.
98. G. Scarpa, A.-L. Idzko, A. Yadav, E. Martin, and S. Thalhammer, Toward cheap disposable sensing devices for biological assays, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 9, Sep. 2010, 527–532.
99. G. Scarpa, A.-L. Idzko, S. Götz, and S. Thalhammer, Biocompatibility studies of functionalized regioregular poly(3-hexylthiophene) layers for sensing applications, *Macromolecular Bioscience*, 10, Apr. 2010, 378–383.

第6章　基于商品化葡萄糖传感器平台的酶传感器构建

Yue Cui　著
卢妍利　刘清君　译

6.1　葡萄糖生物传感器简介

生物传感器是将生物材料（如组织、微生物、细胞器、细胞受体、酶、抗体、核酸，以及其他一些天然物质等）、生物衍生材料（如重组抗体、工程蛋白，以及适配体等），或者生物仿生材料（如合成受体、仿生催化剂、组合配体，以及分子印迹聚合物等）与光学、电化学、温度、压电、磁体、或者是微机械的物理化学传感器或传感微系统紧密结合的分析装置[1]，如图6-1所示。传感器产生的电信号与发生生物反应的底物浓度相关。糖尿病作为世界范围内的公共健康问题，是全球导致死亡和残疾的主要原因之一。糖尿病的诊断和管理要求对血糖水平进行严格的监控，而这也是糖尿病患者的主要诊断依据，是对病情监控的有用工具[2]。迄今为止，用于糖尿病检测的安培计酶葡萄糖传感器已经成为商业上最成功的生物传感器，几乎占据了当今全球市场85%的份额。

葡萄糖氧化酶（Glucose Oxidase，GOD）[3]是葡萄糖传感器的标准酶，它对葡萄糖有相对较高的选择性。相对于其他酶而言，GOD是一种稳定的酶，能够承受极端的pH、离子强度和温度，所以制备过程的条件相对不严格，使用过程中的存储规范也不十分苛刻，再加上它已经商品化且价格低廉[4]。因此，GOD已广泛用于葡萄糖传感器的构建。图6-2表示了葡萄糖在GOD的催化下，消耗氧气，生成葡萄糖酸内酯和过氧化氢的过程。



图6-1　生物传感器示意图

由于简单、小型、经济以及易于操作等优势，安培计式生物传感器已经得到了

广泛的应用。商品化的葡萄糖传感器主要是基于固定有GOD的Clark电极和丝网印刷电极。图6-3a给出了一个典型的Clark电极型葡萄糖生物传感器，其中酶基质是通过混合酶溶液和固化剂制备的。酶混合物覆盖在Teflon膜（聚四氟乙烯）上，在4℃过夜，晾干，之后再覆盖一层透析膜使得酶固定于两层膜之间，形成三明治型结构。最后用一个O形环将其固定在电极表面。在将酶膜覆盖在Clark电极表面之前，要在面对着电极的Teflon面滴加15μl的浸有KCl的凝胶来充当电解液。然后将传感器拧入测量腔中，在使用Teflon面时，需要先在室温下用缓冲液对其进行水化。加入葡萄糖后，GOD就可以通过其特殊的氧化反应催化葡萄糖。溶液中溶解氧是GOD催化活性的关键物质，其消耗量与所测葡萄糖的浓度成正比。通过Clark电极可以检测由GOD消耗溶解氧而产生的信号。丝网印刷电极的结构如图6-3b所示，GOD和固化剂的混合物固定于工作电极上，4℃下过夜，晾干。之后将酶电极拧至测量腔，室温下水化使得酶基质在用前溶胀。实验在室温下进行，通过给丝网印刷电极施加一个特定电压来检测过氧化氢。记录到的电流与静态电流之间的变化（nA）与葡萄糖的浓度成一定的比例关系。

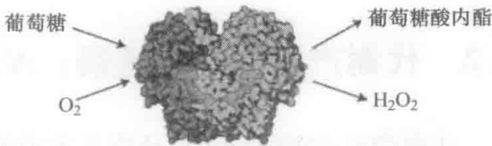


图6-2　葡萄糖氧化酶催化下检测葡萄糖的酶促反应（来自：http：//en.wikipedia.org/wiki/Glucose_oxidase）

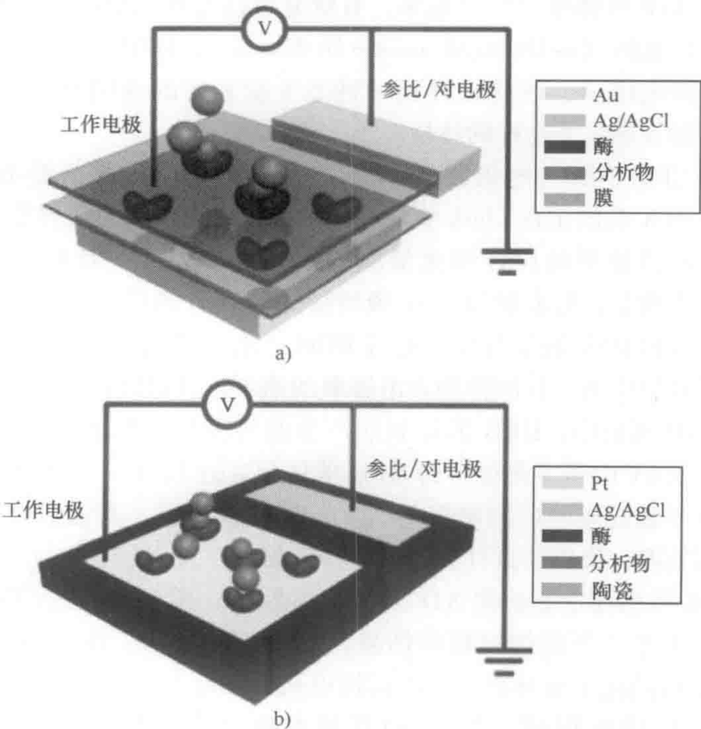


图6-3　Clark氧电极

a）和丝网印刷电极　b）生物传感器示意图

6.2 代谢产物生物传感器：ATP

代谢产物是医疗诊断和环境监测中的重要分析物。代谢型生物传感器是基于 Clark 电极和丝网印刷电极上的顺序和竞争型的酶促反应发展起来的。这里将介绍一种典型的代谢产物——ATP 生物传感器的构建[5]，它主要是基于顺序的酶链反应以及底物消耗和酶产物的检测。

ATP 作为所有活细胞能量转变的中间物，在各种关键的生物过程中都扮演着非常重要的角色[6,7]。同时，由于它在生物体内普遍存在，所以在临床微生物学、食品质量控制以及环境分析等领域内，它都可作为生物量测定的一个指标[8,9]。

鉴于 ATP 的重要性，已发展了多种检测方法，包括光学、比色法、荧光法、色谱分析、patch-sniffing、电位传感测量等方法[10-17]。然而，这些方法均需要较长的检测时间，需要消耗较多的酶，复杂的操作过程也需要由专业人员来完成，有些还需要复杂的信号处理过程，这都使得其难于发展为手持型设备。

近年来，电流型酶传感器凭借其高灵敏度、快速、精确、经济，以及容易实现在诸如血液、食品和环境样品等复杂基质下对目标分析物的特定测量，且具有操作简单等优势，而越来越受到重视。现在利用酶或者酶与介质的不同结合，已经发展了多种电流型 ATP 传感器[18-23]。近来，有研究者已经将 NAD（P）$^{+}$依赖型脱氢酶和对羟苯甲酸羟化酶（*p*-Hydroxybenzoate Hydroxylase，HBH）共固定化在 Clark 氧电极和丝网印刷电极上，以此来开发一种基于脱氢酶的通用型生物传感器[24-26]，而且这种传感器表现出了良好的特性。

这里将介绍基于酶与电极新的耦合方式，即 HBH、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PDH）和 HEX 共固定在 Clark 氧电极和丝网印刷电极上的两种类型 ATP 生物传感器。这种生物传感器的设计和测量原理如图 6-4 所示。HEX 将磷酸根基团从 ATP 转换到葡萄糖上，形成葡萄糖-6-磷酸盐。G6PDH 通过消耗 NAD（P）$^{+}$来催化葡萄糖-6-磷酸盐的特异脱氢作用。通过 HBH 产物，“NADPH”开启了对羟苯甲酸的不可逆的羟基化作用，其间伴随着溶解氧的消耗，并最终产生 3，4-二羟基苯甲酸甲酯。在 ATP 测量中，HBH 消耗氧而产生的检测信号是通过 Clark 电极与 Ag/AgCl 电极在 -0.6V 电压下测得；而 HBH 催化产生的 3，4-二羟基苯甲酸甲酯，可在 0.42V 电压下通过丝网印刷电极与 Ag/AgCl 电极测得。其电信号是通过恒电位仪进行监控和处理，最后通过计算机来获得数据。

这种 Clark 传感器定量检测 ATP 具有良好特性。图 6-5a 显示了电流时间曲线以及在不同 ATP 浓度下的恢复研究结果。加入 ATP 之后，由于 HBH、G6PDH 和 HEX 的酶促反应消耗了溶解氧，所以阴极电流会出现与 ATP 浓度相关的下降。这种传感器的响应速度很快（2s），而且具有很高的重复性和较短的恢复时间（1min）。在加入 ATP 后的 20s 内，稳定的背景电流会降低到另一个稳定状态，用

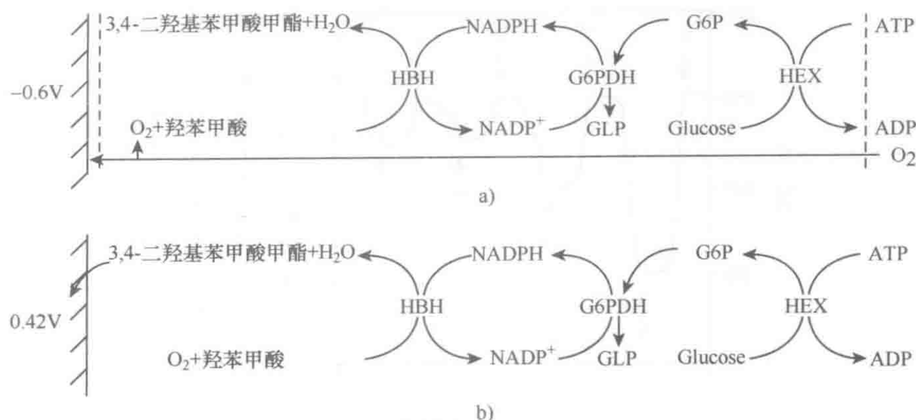


图6-4　Clark 氧电极 a）和丝网印刷电极 b）型 ATP 生物传感器示意图（Cui，Y. IEEE Sens. J.，10，979，2010）

缓冲溶液将 ATP 洗脱后电流可恢复到初始的背景电流。整个测量过程的时间少于3min。图 6-5b 显示了 ATP 在该传感器上的校准曲线。在 0.1～8mM 内，ATP 的浓度与电流响应呈线性关系，检测极限为 0.05mM（斜率：13.5nA/mM，R^2 = 0.9994，n = 3）。其中，Clark 电极用 Teflon 膜覆盖以防止接触电活性表面而产生干扰信号。这种传感器对电活性底物，如抗坏血酸、尿酸和 20 种 L-氨基酸（L-丙氨酸，L-缬氨酸，L-亮氨酸，L-异亮氨酸，L-苯丙氨酸，L-色氨酸，L-蛋氨酸，L-甘氨酸，L-谷氨酸，L-丝氨酸，L-苏氨酸，L-半胱氨酸，L-酪氨酸，L-天门冬素，L-谷氨酰胺，L-天冬氨酸，L-赖氨酸，L-精氨酸，L-组氨酸，L-脯氨酸）都没有信号响应。所以，Clark 传感器对于 ATP 的定量检测具有很好的特异性。

丝网印刷传感器定量检测 ATP 同样具有良好特性。图 6-6a 展示了其电流时间曲线以及在不同 ATP 浓度下的恢复研究结果。由于 HBH、G6PDH 和 HEX 产生的苯二邻酚发生氧化反应，所以加入不同浓度 ATP 后阳极电流会出现一定的增加，而且增加的幅度与 ATP 浓度成比例。这种传感器的反应速度也特别快（约为 2s），并且也具有很高的重复性和较短的恢复时间（约为 1min）。稳定的背景电流在加入 ATP 后 1min 内可升高到另一个稳定状态，用缓冲溶液将 ATP 洗脱后电流又恢复到初始的背景电流。整个测量过程的时间也是少于 3min。图 6-6b 显示了 ATP 在该传感器上的校准曲线。在 5μM～4mM 内，ATP 的浓度与电流响应呈线性关系，检测下限为 4μM（斜率：178.9nA/mM，R^2 = 0.9992，n = 3）。同样，对于其他一些典型电活性底物对该传感器响应的干扰作用也进行了研究。由于将电极直接暴露在缓冲溶液中，发现传感器除了对 L-蛋氨酸、L-酪氨酸、抗坏血酸和尿酸 4 种物质分别有 13nA/mM，100nA/mM，780nA/mM 和 400nA/mM 响应外，对于其他大多数 L-氨基酸（L-丙氨酸，L-缬氨酸，L-亮氨酸，L-异亮氨酸，L-苯丙氨酸，L-色氨酸，L-甘氨酸，L-谷氨酸，L-丝氨酸，L-苏氨酸，L-半胱氨酸，L-天门冬素，L-

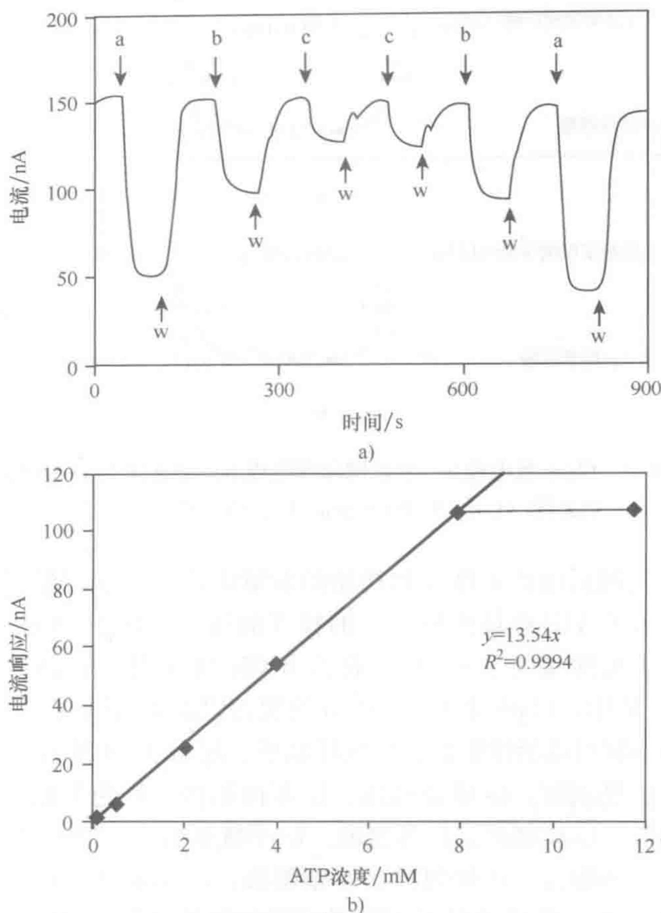


图 6-5 Clark 传感器性能特点。a）电流时间曲线，ATP 浓度为：a-8mM，b-4mM，c-2mM，w-洗脱步骤。b）校准曲线（$n=3$）（传感器：Clark 氧电极上有 2U HBH，1.2 G6PDH，0.8U HEX。缓冲液：pH = 8.0 的 100 mM Tris-SO_4 缓冲液，1mM 对羟苯甲酸羟化酶，0.2mM $NADP^+$，2mM 葡萄糖和 10mM $MgSO_4$）（Cui，Y. IEEE Sensor. J.，10，979，2010）

谷氨酰胺，L-天冬氨酸，L-赖氨酸，L-精氨酸，L-组氨酸，L-脯氨酸）几乎都没有信号响应（< ±0.5nA/mM）。所以虽然在许多实际样本中，这些物质的浓度都基本在微摩尔数量级，而 ATP 的浓度为毫摩尔数量级[27,28]，但是这种印刷型传感器也能够相对精确的定量 ATP 的浓度。

与丝网印刷传感器相比，Clark 传感器在抗电活性干扰方面表现出了更高的特异性，可能是信号转换的面积较小，以及透析膜和 Teflon 膜形成了扩散障碍，使得灵敏度变低，且检测下限变高。通过使用其他类型的电极构建传感器，如更大直径的电极，可以使这两种传感器的定量性能进一步增强。

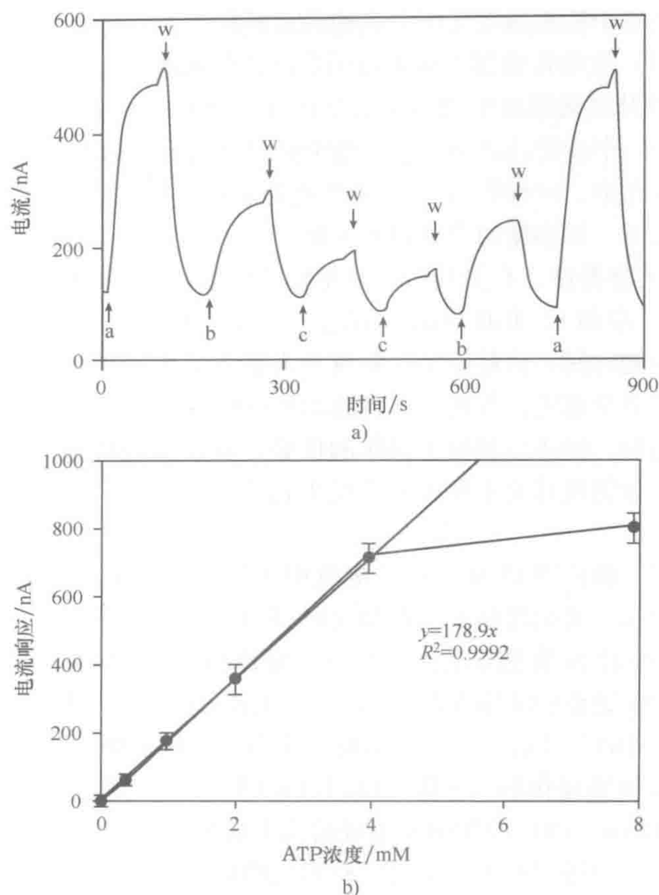


图 6-6　丝网印刷传感器性能特点。a）电流时间曲线，ATP 浓度为：a-2mM，b-1mM，c-0.5mM，w-冲洗步骤。b）校准曲线（$n=3$）（传感器：Clark 氧化电极上有 2U HBH，1.2 G6PDH，0.8U HEX。缓冲液：pH = 8.0 的 100mM Tris-SO_4 缓冲液，1mM 对羟苯甲酸，0.2mM $NADP^+$，2 mM 葡萄糖和 10mM $MgSO_4$）（Cui，Y. IEEE Sensor. J.，10，979，2010）

总之，这两种电流型 ATP 生物传感器是基于将酶和电极耦合，利用 HBH、G6PDH 和 HEX 三者共同固定化于 Clark 氧化电极和丝网印刷电极上而实现。这种传感器表现出了良好的特性，具有较宽的检测范围、短的测量时间和很好的特异性。因此，这种方法为 ATP 的检测提供了一种新的快速、灵敏、精确且易于操作的检测方法。

6.3　酶活性生物传感器：葡萄糖磷酸变位酶

在各种生物和医学应用中，酶活性的定量检测非常重要。通常情况下，酶活性

传感器的构建是基于检测酶促反应中底物的消耗和产物的增加。在此将以葡萄糖磷酸变位酶（PGM）生物传感器为例来说明酶活性传感器的构建[29]。

PGM 是一种从细菌到动植物等所有活的生物体内普遍存在的酶，它控制着碳水化合物代谢的一个重要的通路。它是葡萄糖-1-磷酸和葡萄糖-6-磷酸相互转化的催化剂。在此过程中，这种酶与产生 ATP 或者消耗 NAD（P）H 过程的分解代谢，以及一些合成代谢，如多糖的合成过程关联[30-33]。

由于 PMG 的重要性，有关其活性的测量已经通过酶耦合的光学系统[32-40]，或者是离子/分子反应和 FT-ICR 质谱[41]联合开展了广泛的研究。但是这些测量方法存在着较长的检测时间，消耗较多的酶或者需要专业人员进行复杂的操作等缺陷。近年来，凭借在复杂基质，如血液、食品和环境样本中对目标分析物特异测量的高灵敏、快速、精确、经济以及易于操作的优势，电流型酶传感器获得了长足发展。据我们所知，至今仍没有关于利用电流型生物传感器来对 PGM 活性进行定量分析的报道。

这里将介绍一种检测 PGM 活性的电流型生物传感器和双酶丝网印刷生物传感器，如图 6-7 所示。其原理如下：PGM（EC 5.4.2.2，来源于兔子的肌内，Sigma）将葡萄糖-1-磷酸转换为葡萄糖-6-磷酸。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PDH，EC 1.1.1.49，来源于肠系膜明串珠菌，Sigma）通过消耗 NAD^+ 来催化葡萄糖-6-磷酸脱氢。产物"NADH"开启了不可逆的脱羧作用，通过水杨酸盐（Salicylate）在氧存在时，利用水杨酸羟化酶（SHL，EC 1.14.13.1，来源于假单胞菌，GDS Technology Inc.，Elkhart，IN）的作用发生羟基化生成苯邻二酚（Catechol），其在工作电极上发生氧化反应进而产生一个可以检测到的信号。

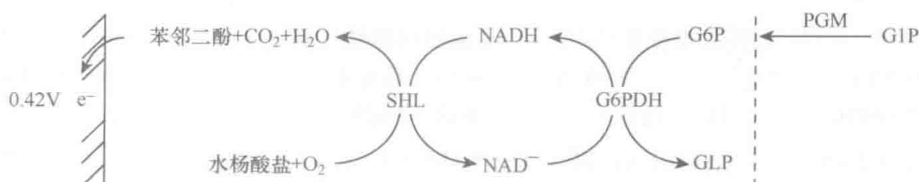


图 6-7 检测 PGM 活性的电流型丝网印刷生物传感器示意图（G1P：葡萄糖-1-磷酸，G6P：葡萄糖-6-磷酸，GLP：D-葡萄糖酸-1，5-内酯 6-磷酸（D-glucono-1，5-lactone 6-phosphate），G6PHD：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；SHL：水杨酸盐脱氢酶）（来自 Cui，Y. et al.，Anal. Biochem.，354，162，2006）

这种用于检测 PGM 活性的双酶电极是基于检测 PGM 催化反应的产物——葡萄糖-6-磷酸的。根据文献，葡萄糖-6-磷酸生物传感器已经通过将 G6PDH 与多种介质结合或者磷酸酶与 GOD 的结合等不同方法得到了发展[42-44]。本书中，将 SHL 和 G6PDH 成功地耦合到丝网印刷电极上也可以形成一种葡萄糖-6-磷酸传感器。

用 SHL、G6PDH 和戊二醛的混合物包被丝网印刷电极，然后在4℃温度下干燥

过夜。之后将生物传感器拧入充满缓冲液的测量腔中，在室温下水化 1h，使得酶基质在使用前溶胀。对于这种类型的丝网印刷电极，实验是在固定的 0.42V 电压下进行的，而且需要 300r/min 的磁力搅拌使得 PGM 溶液均匀分布。测量是以向测量腔的缓冲溶液中加入 PGM 开始的，记录的电流速率（nA/min）用于绘制校准曲线。每次测量都需用注射器将测量腔中的缓冲溶液吸出，以除去溶液中的 PGM，因此也一并除去了电极表面的苯邻二酚。

在传感器进行校准前，需要两个优化过程来提高传感器检测 PMG 活性的性能。第一个是酶基质优化，包括酶的负载和固定剂的浓度。为了得到了电流速率的最大值，对丝网印刷电极上 SHL、G6PDH 和戊二醛 3 种物质的不同负载量进行研究。基于这种优化过程，最后得出 0.5μl 酶基质中包含 0.33U 的 SHL、1.88U 的 G6PDH 和 1% 的戊二醛，将其用于后续实验。第二步是优化工作电极，包括 pH 值、酶作用底物、缓冲液中辅助因子的浓度。同样，对葡萄糖-1，6-双磷酸以及 $MgCl_2$ 这两种 PGM 催化反应的活化辅因子和金属辅因子也进行了研究。为了能够提高传感器的性能，研究了葡萄糖-1-磷酸，水杨酸盐，NAD^+，葡萄糖-6-磷酸和 $MgCl_2$ 的负载量以及缓冲溶液的 pH 值影响。为了得到测量 PGM 活性的最大电流速率，缓冲溶液中的底物和辅因子必须要够量以防止由于负载不足而产生信号饱和。最优化的工作状态是 pH 为 8.0 的 100mM 的 Tris-HCl 缓冲溶液中包含 5mM 的葡萄糖-1-磷酸，5mM 水杨酸盐，5μM 的 NAD^+，50μM 葡萄糖-6-磷酸和 5mM $MgCl_2$。

图 6-8 是双酶丝网印刷传感器上 PGM 活性的校准曲线。PGM 的测量是在最优化的酶基质和工作条件下进行的。PGM 的活性与产生的葡萄糖-6-磷酸成比例，进而与苯邻二酚和电流速率也成比例。因此，电流速率（nA/min）可以用来对 PGM 的活性进行测定。如图中所示，PGM 活性在 0.05～5U/mL 范围内与电流速率呈线性关系，检测下限可达 0.02U/mL（斜率为 76.36（nA/min）/U/mL，R^2 = 0.9988，n = 3）。线性检测范围和检测下限是由记录方法所决定，所以如果记录电流速率从 nA/min 改变为 nA/2min 或者 nA/3min，那么线性检测范围会发生改变，检测下限也将改进。

同时，传感器有很快的测量时间（1min），较短的恢复时间（2min）以及较高的重复性。因此整个测量 PGM 活性的过程只需简单操作，时间也少于 4min，与传统方法对比，更为方便快捷。

总之，利用 SHL 和 G6PDH 共固定的电流型丝网印刷生物传感器实现了 PGM 的传感器测量。这种传感器表现出了良好的性能，即检测范围较宽（0.05～5U/mL），检测时间较快（1min）。因此，提供了一种快速、灵敏、经济和易于操作的测定 PGM 活性的分析方法。

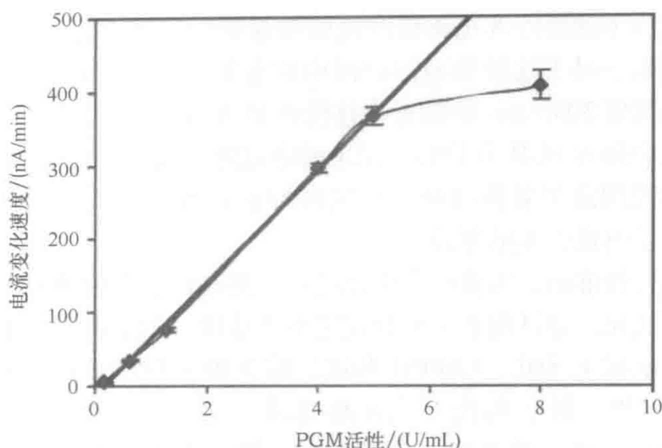


图6-8 电流型丝网印刷生物传感器检测 PGM 活性的校准曲线。（传感器：0.33U SHL，0.5μL 的酶基质中含有 1.88U G6PDH 和 1% 戊二醛。缓冲液：pH = 8.0 的 100mM Tris-HCl 缓冲液，其中包含 5mM 葡萄糖-1-磷酸，5mM 水杨酸盐，5mM NAD^+，50μM 葡萄糖-1，6-双磷酸脱氢酶和 5mM $MgCl_2$）（来自 Cui. Y. et al.，Anal. Biochem.，354，162，2006）

6.4 毒素生物传感器：叠氮化物

毒素对于多种代谢活动均有危害，所以在环境和医疗检测中对其含量进行测量非常重要。这种传感器的构建一般是基于对电极上酶活性的抑制。这里将以叠氮化物为代表对生物传感器的构建进行介绍[45]。

叠氮化钠是一种无味白色固体，属于快速响应的有毒化学品。它通过阻止细胞耗氧，进而损害器官，尤其是心脏和大脑。叠氮化钠作为日常用品已大量使用，如汽车气囊，在医院和实验室作为化学防腐剂，农业中用于病虫防治，以及炸药和其他爆炸物中。况且，叠氮化钠更是重叠氮化钠、纯金属钠、叠氮化氢以及多种药物的初始原料[46-49]。

由于叠氮化钠的重要性，已经发展了多种方法对其进行检测，主要包括离子色谱法[50,51]，气相色谱[52]，高效液相色谱[53]及扩散提取和分光光度结合的方法[54]。但是这些方法要么需要昂贵的仪器设备，要么需要专业人员的操作。电流型生物传感器以其较高的灵敏度、快速、经济和易于操作等优势，其重要性越来越明显。一些基于抑制酶活性，用于检测叠氮化物的生物传感器已经得到了构建，如一种固定有虫漆酶或者酪氨酸酶的介质型碳电极[55,56]和一种固定有过氧化氢酶的 Clark 氧电极[57]。

这里将介绍两种利用固定有过氧化氢酶或者酪氨酸酶的一次性丝网印刷电极构

建的电流测定叠氮化物的传感器，如图6-9所示。

第一种方法是在基于固定有过氧化氢酶的丝网印刷电极上，叠氮化物能够抑制过氧化氢的酶促消耗，如图6-9a所示。在工作电极上，过氧化氢的氧化作用本来可以产生一个很高的电流，然而，电极上固定的过氧化氢酶使得过氧化氢分解为水和氧，这样大量的消耗了电极表面的过氧化氢，所以对于过氧化氢的电流响应就不明显了。叠氮化物抑制了过氧化氢酶的活性，所以过氧化氢酶催化过氧化氢的量就减少了，进而导致电流信号的大幅度减小，最终电流的改变与加入的叠氮化物浓度成比例。

第二种方法是在基于固定有酪氨酸酶的丝网印刷电极上，叠氮化物能抑制邻苯二酚对酶的消耗，如图6-9b所示。在工作电极上，邻苯二酚的氧化作用可以产生一个很高的电流，然而，电极上的酪氨酸在氧的作用下将其转换为苯醌，电极表面的邻苯二酚就大大减少，所以固定有酪氨酸酶的电极对邻苯二酚的电流响应比空电极小很多。叠氮化物的存在影响了酪氨酸酶的活性，所以酪氨酸酶对邻苯二酚的消耗减少使得电流信号也明显下降，而且电流变化与加入的叠氮化物浓度成比例。

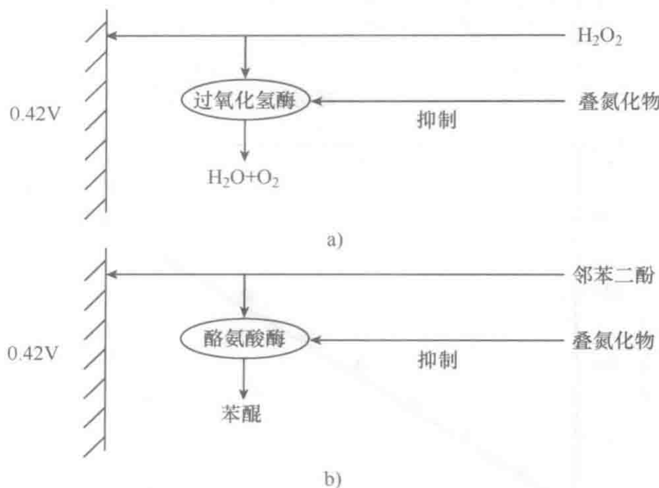


图6-9　叠氮化物检测示意图

a）固定有过氧化氢酶的丝网印刷电极　b）固定有酪氨酸酶的丝网印刷电极（来自Cui，Y. et al.，Anal. Sci.，22，1279，2006）

丝网印刷裸电极对于叠氮化物没有响应，但对于1mM的过氧化氢有3480nA的高电流响应。因为过氧化氢酶对过氧化氢的酶解作用，所以固定有过氧化氢酶的丝网印刷电极对于1mM的过氧化氢没有特别明显的电流响应。图6-10a给出了加入不同浓度叠氮化物后固定有过氧化氢的电极的电流时间曲线。从图中可知，注入叠氮化物后，由于过氧化氢酶对过氧化氢的消耗减少所以阳极电流增加，而且电流增加幅度与加入叠氮化物的浓度成比例。传感器的响应很快（1s），且具有高重复性及很短的恢复时间（1min）。稳定的背景电流在加入叠氮化物后有所上升，在30s

内达到一个新的稳态。所以，传感器的整个测量时间少于3min。图6-10b是叠氮化物在固定有过氧化氢酶电极的校准曲线。叠氮化物的浓度在0.1～50μM范围内与电流响应呈线性关系，斜率为18.51nA/μM，$R^2=0.9923$。该方法具有很高的重复性，通过检测5个不同的过氧化氢酶电极的灵敏度，得到的相对标准偏差（RSD）为6.6%。与之前报道的生物传感器[55-57]相比，该方法表现出了最宽的敏感检测范围、较短的测量时间和操作简单等良好性能。

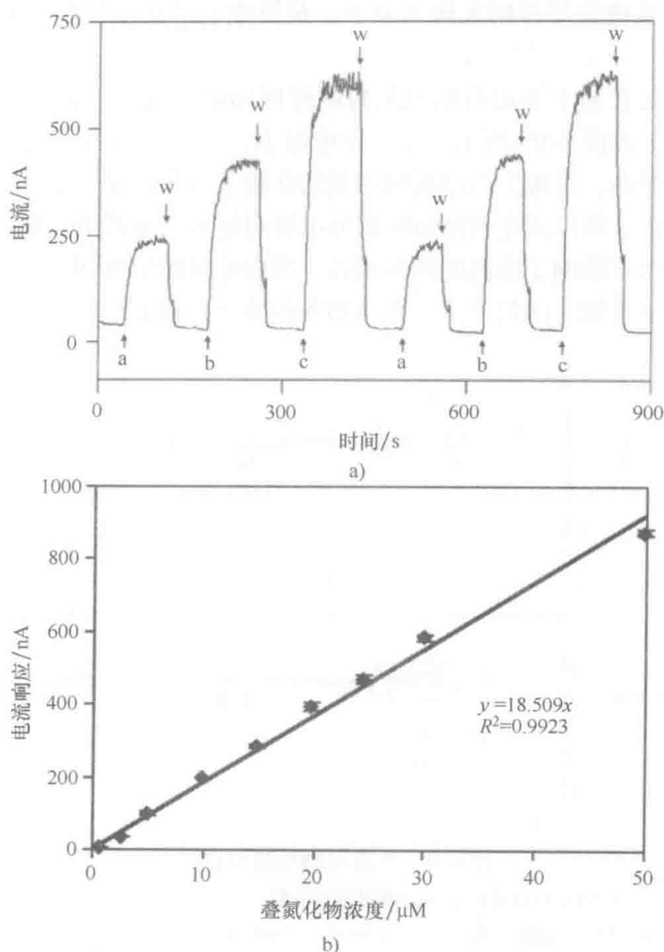


图6-10 过氧化氢酶电极的性能测定。a）电流-时间曲线：叠氮化物浓度为：a—10μM，b—20μM，c—30μM，w—洗脱步骤。b）叠氮化物的校准曲线（$n=3$）（传感器：0.5μL酶基质中75U的过氧化氢酶和1%戊二醛。缓冲液：包含1mM过氧化氢的50mM K-PBS缓冲液，pH=7.0）（来自Cui，Y. et al.，Anal. Sci.，22，1279，2006）

丝网印刷裸电极对于1mM的邻苯二酚有2350nA的电流响应，而固定酪氨酸酶后由于酪氨酸酶对邻苯二酚的不完全消耗，电流响应只有350nA。图6-11a是在加入不同量的叠氮化物后固定有酪氨酸酶电极的电流时间曲线。如图中所示，在加入叠氮化

物后，由于酪氨酸酶对邻苯二酚作用减少使得阳极电流增加，其增加的幅度与叠氮化物的浓度成比例。这种传感器的响应特别快（1s），而且具有高重复性，并可在短时间内恢复（1min）。稳定的背景电流在加入叠氮化物后有所上升，在30s内达到一个新的稳态。传感器的整个测量时间少于3min。图6-11b是叠氮化物在固定有酪氨酸酶电极的校准曲线。叠氮化物的浓度在5～1000μM范围内与电流响应呈线性关系，斜率为0.45nA/μM，R^2=0.9989。这种方法也具有很高的重复性，通过检测5个不同的固定有过氧化氢酶电极的灵敏度，得到的相对标准偏差（RSD）为4.5%。在该实验条件下，酪氨酸酶电极对于叠氮化物的检测灵敏性不如过氧化氢酶电极，这可能是由于酪氨酸酶对叠氮化物的抑制作用不如过氧化氢酶强。

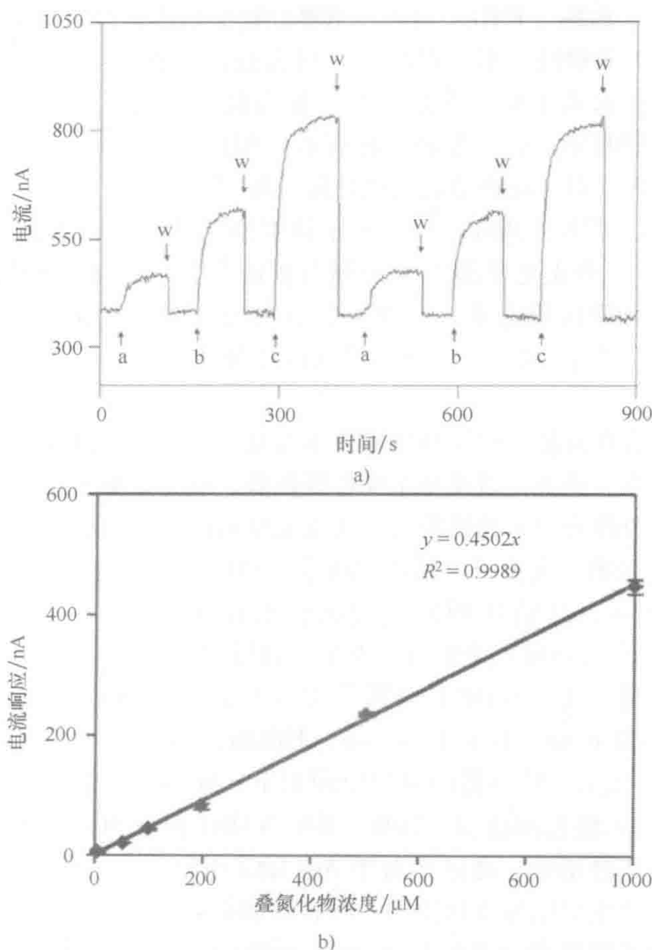


图6-11　酪氨酸酶电极的性能测定。a）电流-时间曲线：叠氮化物浓度为a-200μM，b-500μM，c-1000μM，w-洗脱步骤。b）叠氮化物的校准曲线（n=3）（传感器：0.5μL酶基质中75U的酪氨酸酶和1%戊二醛。缓冲液：包含1mM邻苯二酚的50mM K-PBS缓冲液，pH=7.0）（来自Cui，Y. et al.，Anal. Sci.，22，1279，2006）

总之，这种电流型叠氮化物生物传感器是基于固定有过氧化氢酶或酪氨酸酶的一次性丝网印刷电极，通过酶对过氧化氢或邻苯二酚消耗的抑制而构建的。任何一种方式都提供了一种快速、敏感、经济和易于操作的测量叠氮化物的分析方法。此外，这两种方法对于检测其他毒性物质也提供了良好的分析方法。

6.5 聚合物生物传感器：聚3-羟基丁酸酯

聚合物在多种代谢过程中扮演着重要的角色，并且已被用于多种不同的领域。聚合物生物传感器主要是将聚合物吸收在单体分子中，然后对单体分子进行检测。本节以聚3-羟基丁酸酯（PHB）为例介绍聚合物生物传感器的构建[58]。

在细菌的碳与能量储存中，PHB是一种普通的细胞内生物降解聚合物，并且在新陈代谢过程中起着重要的作用[59,60]。作为最令人关注的生物降解材料之一，PHB在医药、材料科学、农业等领域都有着广阔的应用前景[61-63]。现在也已经应用于传统废水处理厂对污泥样品的活化处理过程[64]。

由于PHB的重要性，现在已经发展了许多检测其浓度的方法，包括重量分析法[65]、比浊法[66]、分光光度法[67]、色谱分析法[68,69]以及包含预处理的毛细管等速电泳[70,71]和毛细管区带电泳[72]。然而，这些方法要么存在一些不可靠的测量、较长的测量时间（数个小时）、需要高温或高压过程等弊端，要么就是需要专业人员进行操作。

近年来，凭借在血液、食品和环境样本等复杂基质中对目标分析物检测的高灵敏度、快速、可靠、经济，以及易于操作等优势，电流型酶生物传感器的重要性也越来越明显。本节将介绍一种简单的利用电流型酶传感器与碱性水解相结合的检测PHB方法，这也是第一次关于生物传感技术对PHB测量的报道。

如图6-12所示，开始时PHB通过碱性水解分解产生单分子3-羟基丁酸脂（3-Hydroxybutyrate，3-HB），之后与酸发生中和反应。最终，产物3-HB通过3-HB酶传感器进行检测。这种3-HB传感器[73]是在Clark氧电极上固定3-羟基丁酸脂脱氢酶（3-Hydroxybutyrate Dehydrogenase，HBDH，EC 1.1.1.30）和SHL（EC 1.14.13.1）构建成的。传感器的测量原理如下：在NAD^+存在下，HBDH特异性催化3-HB，生成乙酰乙酸盐和NADH。其中NADH利用SHL，使水杨酸盐产生不可逆的去碳酸基和羟基化。通过相对于Ag/AgCl电极为为$-0.6V$的Clark电极对SHL消耗溶解氧产生的信号进行检测。所有的酶都是通过夹在透析膜和teflon膜之间的聚氨基甲酰基磺酸盐（Poly Carbamoyl Sulfonate，PCS）水凝胶固定的。teflon膜用于消除界面的电活性。

6M的氢氧化钾（KOH）中混有浓度为21.5g/L（250mM的3-HB单位）的PHB，50℃下，PHB通过碱性水解作用分解为其单体产物3-HB，之后用6M的盐酸中和至pH接近于8，当体积比为1.1时水解作用需要持续30min，或者是1.07

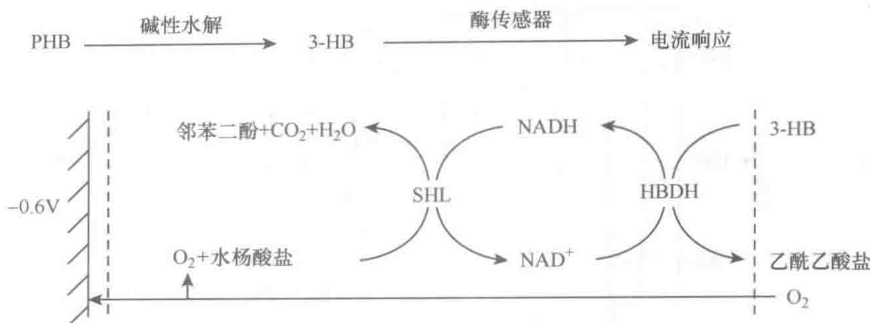


图6-12　PHB的检测以及3-羟基丁酸脂（3-HB）酶传感器示意图
（来自Cui，Y. et al. Anal. Sci.，22，1323，2006）

时持续10min。由于PHB水解产物呈酸性，所以KOH和HCl的体积比大于1.0。

PHB水解产生的3-HB，由3-HB生物传感器检测。将1ml含0.5mM水杨酸钠和0.5mM NAD^+的K-PBS（100mM，pH7.5）缓冲液加入测量腔内。在得到一个稳定的背景电流后（<30min），实验开始于室温下（22℃）加入经预处理的PHB溶液，或者10倍稀释（0.1～30μL）的测量缓冲液。PHB的浓度是依据溶解氧还原电流的减小而确定。在产生稳定的电流后，记录电流的变化来绘制校准曲线。电流响应与PHB产生的3-HB浓度成比例，进而也与PHB的浓度成比例。

图6-13a为不同浓度的PHB在50℃、6M KOH溶液中水解30min后，3-HB酶传感器检测到的电流响应。在添加PHB溶液后，酶膜中的SHL和HBDH消耗了溶解氧使得阴极电流减小，而且减小的幅度与PHB的浓度成比例。该双酶3-HB传感器具有响应迅速（2s），重复性高以及恢复时间短（2min）等特点。在加入PHB后稳定的背景电流会出现下降，30s后达到另一个稳定状态。用3-HB传感器测量前处理后的PHB时间不超过4min。所以测量PHB总体只需几分钟，再加上完全水解产生3-HB所需的30min，整个测量过程也少于40min。如果水解时间为10min，只有部分水解产生3-HB，那么总时间将会少于15min。总时间主要决定于水解时间，但是比传统方法快很多。

图6-13b是利用3-HB酶传感器检测预处理的PHB的校准曲线。PHB在50℃下，6M KOH溶液中水解30min后，在0.5～110mg/L浓度范围内，电流响应与浓度呈线性相关（斜率为1.76nA/(mgL^{-1})，$R^2=0.9937$，$n=3$）。浓度为120mg/L时，由于酶反应使氧耗尽，可见一个明显的饱和峰，这一现象是通过Clark电极上净电流为零来指示的。为了估算检测下限，将6M的KOH和6M的HCl以1∶1混合加入测量腔形成30μL的3M KCl溶液，以此为空白溶液对空白信号进行测量。通过估算平均空白信号加权3次平均空白信号的标准偏差可得检测下限。PHB水解30min后的系统检测下限为0.3mg/L。通过重复3次分析0～300mg/L范围内不同浓度PHB，得知本方法的平均重复率可达98.6%。

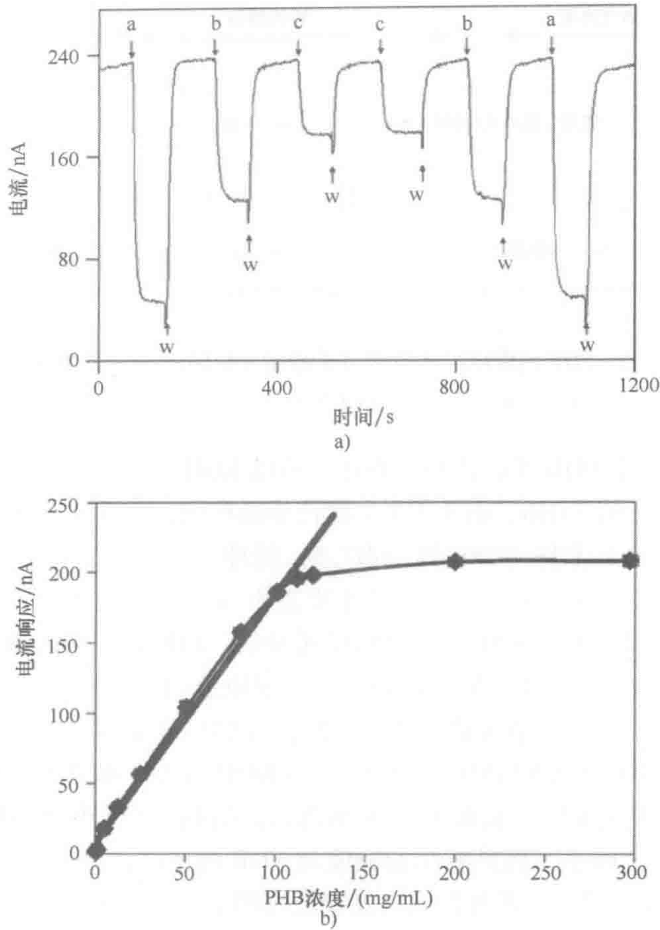


图 6-13 a）PHB 浓度为：a—100mg/L，b—50mg/L，c—25mg/L 时的电流响应，w—洗脱步骤。b）酶传感器在 50℃下，6M KOH 溶液中与发生 30min 碱性水解后得到的 PHB 校准曲线（Cui，Y. et al.，Anal. Sci.，22，1323，2006）

利用酶传感器和碱性水解结合的方法测量 PHB 的特点归纳于表 6-1 中。由于较短的水解时间和测量时间，这是一种只需几分钟的快速测量方法。它具有敏感的检测范围和很低的检测极限。与 10min 水解相比，30min 水解检测 PHB，虽然检测范围变小，检测时间更长，但灵敏度提高，检测下限更低，也表现出了大于 97% 的平均重现性。从之前的报道可知[73]，酶传感器具有良好的稳定性，测量后保存在 4℃的缓冲溶液中，17 天内可以保持 50% 的初始响应。由于 teflon 膜的作用，这种酶传感器不受电活性界面的影响。该方法结合了生物传感器特殊的酶促反应和相

对快速的前处理，相对传统检测 PHB 的方法更加快速和可靠。

表 6-1 酶传感器在 50℃下，6M KOH 溶液中与发生 30min 或 10min 碱性水解过程相结合的方法检测 PHB 的特点

特 点	30min 水解	10min 水解
检测时间	<40min	<15min
线性范围	<0.5～110mg/L	<1～160mg/L
灵敏度	1.76nA/（mg/L）	1.20nA/（mg/L）
检测下限	0.3mg/L	0.5mg/L
重复性	98.6%	97.7%
稳定性	3-HB 双酶传感器	
	半衰期（half-life）为 17 天	
特异性	特异的，不受到电活性界面影响	

注：来自 Cui，Y. et al.，Anal. Sci.，22，1323，2006。

总之，这里介绍了利用酶传感器和碱性水解结合的方式检测 PHB。本方法表现出了灵敏的检测范围、较短的检测时间、简易的操作等优良的性能。因此这是检测 PHB 的一种快速、灵敏、易于操作的新分析方法。

6.6 总结与展望

发展构建酶生物传感器的通用方法能够良好拓展传感器在基础研究和不同设备平台上的应用潜力。检测糖尿病的葡萄糖生物传感器已经商品化。这里，基于商业化的葡萄糖生物传感平台，主要介绍了代谢产物、毒素、多聚物和酶活性物等几种典型重要分析物的传感器发展。这些生物传感器都是基于固定于 Clark 电极上或者一次性丝网印刷电极上的酶基质进行的顺序酶促反应或竞争性酶促反应。这种传感器特性表明了它能够灵敏地、有选择地、快速地检测底物，而且易于操作。这类传感器易于搭配到商业设备当中用于工业市场。希望这些方法能使生物传感器在基础生物分析研究，以及医药检测和环境控制领域开启令人振奋的机遇。

参考文献

1. Turner, A.P.F., Karube, I., and Wilson, G.S. Biosensors: Fundamentals and Applications, Oxford University Press (1987).

2. Wang, J. Glucose biosensors: 40 years of advances and challenges. *Electroanalysis* **13**, 983–988 (2001).
3. Glucose Oxidase, http://en.wikipedia.org/wiki/Glucose-oxidase
4. Yoo, E. H. and Lee, S. Y. Glucose biosensors: An overview of use in clinical practice. *Sensors* **10**, 4558–4576 (2010).
5. Cui, Y. Amperometric ATP biosensors based on coimmobilizations of *p*-hydroxybenzoate hydroxylase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and hexokinase on Clark-type and screen-printed electrodes. *IEEE Sensors Journal* **10**, 979–983 (2010).
6. Higgins, C. F., Hiles, I. D., and Salmond, G. P. C. A family of related ATP-binding subunits coupled to many distinct biological processes in bacteria. *Nature* **323**, 448–450 (1986).
7. Stekhoven, F. S. Energy transfer factor A.D (ATP synthetase) as a complex Pi-ATP exchange enzyme and its stimulation by phospholipids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **47**, 7–14 (1972).
8. Jorgensen, P. E., Eriksen, T., and Jensen, B. K. Estimation of viable biomass in wastewater and activated sludge by determination of ATP, oxygen utilization rate and FDA hydrolysis. *Water Research* **26**, 1495–1501 (1992).
9. Pietrzak, E. M. and Denes, A. S. Comparison of luminol chemiluminescence with ATP bioluminescence for the estimation of total bacterial load in pure cultures. *Journal of Rapid Methods and Automation in Microbiology* **4**, 207–218 (1996).
10. Jose, D. A. et al. Colorimetric sensor for ATP in aqueous solution. *Organic Letters* **9**, 1979–1982 (2007).
11. Miao, Y., Liu, J., Hou, F., and Jiang, C. Determination of adenosine disodium triphosphate (ATP) using norfloxacin-Tb^{3+} as a fluorescence probe by spectrofluorimetry. *Journal of Luminescence* **116**, 67–72 (2006).
12. Ronner, P., Friel, E., Czerniawski, K., and Fränkle, S. Luminometric assays of ATP, phosphocreatine, and creatine for estimation of free ADP and free AMP. *Analytical Biochemistry* **275**, 208–216 (1999).
13. Brown, P. and Dale, N. Spike-independent release of ATP from Xenopus spinal neurons evoked by activation of glutamate receptors. *Journal of Physiology* **540**, 851–860 (2002).
14. Karatzaferi, C., De Haan, A., Offringa, C., and Sargeant, A. J. Improved high-performance liquid chromatographic assay for the determination of 'high-energy' phosphates in mammalian skeletal muscle: Application to a single-fibre study in man. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **730**, 183–191 (1999).
15. Katsu, T. and Yamanaka, K. Potentiometric method for the determination of adenosine-5′-triphosphate. *Analytica Chimica Acta* **276**, 373–376 (1993).
16. Adachi, Y., Sugawara, M., Taniguchi, K., and Umezawa, Y. Na+/K+-ATPase-based bilayer lipid membrane sensor for adenosine 5′-triphosphate. *Analytica Chimica Acta* **281**, 577–584 (1993).
17. Gotoh, M., Tamiya, E., Karube, I., and Kagawa, Y. A microsensor for adenosine-5′-triphosphate pH-sensitive field effect transistors. *Analytica Chimica Acta* **187**, 287–291 (1986).
18. Compagnone, D. and Guilbault, G. G. Glucose oxidase/hexokinase electrode for the determination of ATP. *Analytica Chimica Acta* **340**, 109–113 (1997).
19. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. Amperometric trienzyme ATP biosensors based on the coimmobilization of salicylate hydroxylase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and hexokinase. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **132**, 1–4 (2008).
20. Kueng, A., Kranz, C., and Mizaikoff, B. Amperometric ATP biosensor based on polymer entrapped enzymes. *Biosensors and Bioelectronics* **19**, 1301–1307 (2004).

21. Liu, S. and Sun, Y. Co-immobilization of glucose oxidase and hexokinase on silicate hybrid sol–gel membrane for glucose and ATP detections. *Biosensors and Bioelectronics* **22**, 905–911 (2007).
22. Llaudet, E., Hatz, S., Droniou, M., and Dale, N. Microelectrode biosensor for real-time measurement of ATP in biological tissue. *Analytical Chemistry* **77**, 3267–3273 (2005).
23. Yang, X., Johansson, G., Pfeiffer, D., and Scheller, F. Enzyme electrodes for ADP/ATP with enhanced sensitivity due to chemical amplification and intermediate accumulation. *Electroanalysis* **3**, 659–663 (1991).
24. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. Development of an L-glutamate biosensor using the coimmobilization of L-glutamate dehydrogenase and *p*-hydroxybenzoate hydroxylase on a Clark-type electrode. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **127**, 358–361 (2007).
25. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. Development of a glucose-6-phosphate biosensor based on coimmobilized *p*-hydroxybenzoate hydroxylase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biosensors and Bioelectronics* **22**, 2754–2758 (2007).
26. Gajovic, N., Warsinke, A., Huang, T., Schulmeister, T., and Scheller, F. W. Characterization and mathematical modeling of a bienzyme electrode for L-malate with cofactor recycling. *Analytical Chemistry* **71**, 4657–4662 (1999).
27. Gribble, F. M. et al. A novel method for measurement of submembrane ATP concentration. *Journal of Biological Chemistry* **275**, 30046–30049 (2000).
28. Chenzhuo, L., Murube, J., Latorre, A., and Martin del Rio, R. The presence of high amounts of amino acid taurine in human tears. *Arch. Soc. Canar. Oftal.* **11**, 11–12 (2000).
29. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. Amperometric determination of phosphoglucomutase activity with a bienzyme screen-printed biosensor. *Analytical Biochemistry* **354**, 162–164 (2006).
30. Ray, W. J. and Peck, E. J. Phosphomutases. *The Enzymes* **6**, 407–477 (1972).
31. Lytovchenko, A., Sweetlove, L., Pauly, M., and Fernie, A. R. The influence of cytosolic phosphoglucomutase on photosynthetic carbohydrate metabolism. *Planta* **215**, 1013–1021 (2002).
32. Akutsu, J. I. et al. Characterization of a thermostable enzyme with phosphomannomutase/phosphoglucomutase activities from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus horikoshii* OT3. *Journal of Biochemistry* **138**, 159–166 (2005).
33. Mesak, L. R. and Dahl, M. K. Purification and enzymatic characterization of PgcM: A β-phosphoglucomutase and glucose-1-phosphate phosphodismutase of *Bacillus subtilis*. *Archives of Microbiology* **174**, 256–264 (2000).
34. Frazier, D. M., Clemons, E. H., and Kirkman, H. N. Minimizing false positive diagnoses in newborn screening for galactosemia. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* **48**, 199–211 (1992).
35. Inoue, H., Kondo, S., Hinohara, Y., Juni, N., and Yamamoto, D. Enhanced phosphorylation and enzymatic activity of phosphoglucomutase by the Btk29A tyrosine kinase in *Drosophila*. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **413**, 207–212 (2003).
36. Videira, P. A., Cortes, L. L., Fialho, A. M., and Sá-Correia, I. Identification of the pgmG gene, encoding a bifunctional protein with phosphoglucomutase and phosphomannomutase activities, in the gellan gum-producing strain *Sphingomonas paucimobilis* ATCC 31461. *Applied and Environmental Microbiology* **66**, 2252–2258 (2000).
37. Zhang, G. et al. Catalytic cycling in β-phosphoglucomutase: A kinetic and structural analysis. *Biochemistry* **44**, 9404–9416 (2005).
38. Howard, S. C., Deminoff, S. J., and Herman, P. K. Increased phosphoglucomutase activity suppresses the galactose growth defect associated with elevated levels of Ras signaling in *S. cerevisiae*. *Current Genetics* **49**, 1–6 (2006).

39. Masuda, C. A., Xavier, M. A., Mattos, K. A., Galina, A., and Montero-Lomelí, M. Phosphoglucomutase is an in vivo lithium target in yeast. *Journal of Biological Chemistry* **276**, 37794–37801 (2001).
40. Sergeeva, L. I. and Vreugdenhil, D. In situ staining of activities of enzymes involved in carbohydrate metabolism in plant tissues. *Journal of Experimental Botany* **53**, 361–370 (2002).
41. Gao, H. and Leary, J. A. Kinetic measurements of phosphoglucomutase by direct analysis of glucose-1-phosphate and glucose-6-phosphate using ion/molecule reactions and Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Analytical Biochemistry* **329**, 269–275 (2004).
42. Bassi, A. S., Tang, D., and Bergougnou, M. A. Mediated, amperometric biosensor for glucose-6-phosphate monitoring based on entrapped glucose-6-phosphate dehydrogenase, Mg2+ ions, tetracyanoquinodimethane, and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate in carbon paste. *Analytical Biochemistry* **268**, 223–228 (1999).
43. Hung Tzang, C., Yuan, R., and Yang, M. Voltammetric biosensors for the determination of formate and glucose-6-phosphate based on the measurement of dehydrogenase-generated NADH and NADPH. *Biosensors and Bioelectronics* **16**, 211–219 (2001).
44. Mazzei, F., Botrè, F., and Botrè, C. Acid phosphatase/glucose oxidase-based biosensors for the determination of pesticides. *Analytica Chimica Acta* **336**, 67–75 (1996).
45. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. A disposable, screen-printed electrode for the amperometric determination of azide based on the immobilization with catalase or tyrosinase. *Analytical Sciences* **22**, 1279–1281 (2006).
46. Betterton, E. A. Environmental fate of sodium azide derived from automobile airbags. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **33**, 423–458 (2003).
47. Heeschen, W. H., Ubben, E. H., Gyodi, P., and Beer, P. Kieler Milchw. *ForschBer.* **45**, 109–136 (1993).
48. Chang, S. and Lamm, S. H. Human health effects of sodium azide exposure: A literature review and analysis. *International Journal of Toxicology* **22**, 175–186 (2003).
49. Hagenbuch, J. P. Opportunities and limits of the use of azides in industrial production. Implementation of safety measures. *Chimia* **57**, 773–776 (2003).
50. Annable, P. L. and Sly, L. A. Azide determination in protein samples by ion chromatography. *Journal of Chromatography* **546**, 325–334 (1991).
51. Kruszyna, R., Smith, R. P., and Kruszyna, H. Determining sodium azide concentration in blood by ion chromatography. *Journal of Forensic Sciences* **43**, 200–202 (1998).
52. Kage, S., Kudo, K., and Ikeda, N. Determination of azide in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology* **24**, 429–432 (2000).
53. Vácha, J., Tkaczyková, M., and Rejholcová, M. Determination of sodium azide in the presence of proteins by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **488**, 506–508 (1989).
54. Tsuge, K., Kataoka, M., and Seto, Y. Rapid determination of cyanide and azide in beverages by microdiffusion spectrophotometric method. *Journal of Analytical Toxicology* **25**, 228–236 (2001).
55. Daigle, F., Trudeau, F., Robinson, G., Smyth, M. R., and Leech, D. Mediated reagentless enzyme inhibition electrodes. *Biosensors and Bioelectronics* **13**, 417–425 (1998).
56. Leech, D. Optimisation of a reagentless laccase electrode for the detection of the inhibitor azide. *Analyst* **123**, 1971–1974 (1998).
57. Sezgintürk, M. K., Göktuğ, T., and Dinçkaya, E. A biosensor based on catalase for determination of highly toxic chemical azide in fruit juices. *Biosensors and Bioelectronics* **21**, 684–688 (2005).
58. Cui, Y., Barford, J. P., and Renneberg, R. Determination of poly(3-hydroxybutyrate) using a combination of enzyme-based biosensor and alkaline hydrolysis. *Analytical Sciences* **22**, 1323–1326 (2006).

59. Freier, T. et al. In vitro and in vivo degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials* **23**, 2649–2657 (2002).
60. Mansfield, D. A., Anderson, A. J., and Naylor, L. A. Regulation of PHB metabolism in *Alcaligenes eutrophus*. *Canadian Journal of Microbiology* **41**, 44–49 (1995).
61. Koller, M. et al. Biotechnological production of poly(3-hydroxybutyrate) with Wautersia eutropha by application of green grass juice and silage juice as additional complex substrates. *Biocatalysis and Biotransformation* **23**, 329–337 (2005).
62. Pouton, C. W. and Akhtar, S. Biosynthetic polyhydroxyalkanoates and their potential in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **18**, 133–162 (1996).
63. Saad, B., Neuenschwander, P., Uhlschmid, G. K., and Suter, U. W. New versatile, elastomeric, degradable polymeric materials for medicine. *International Journal of Biological Macromolecules* **25**, 293–301 (1999).
64. Dircks, K., Henze, M., Van Loosdrecht, M. C. M., Mosbak, H., and Aspegren, H. Storage and degradation of poly-β-hydroxybutyrate in activated sludge under aerobic conditions. *Water Research* **35**, 2277–2285 (2001).
65. Tsuji, H. and Suzuyoshi, K. Environmental degradation of biodegradable polyesters. IV. The effects of pores and surface hydrophilicity on the biodegradation of poly(ε-caprolactone) and poly[(R)-3-hydroxybutyrate] films in controlled seawater. *Journal of Applied Polymer Science* **90**, 587–593 (2003).
66. Murase, T., Suzuki, Y., Doi, Y., and Iwata, T. Nonhydrolytic fragmentation of a poly[(R)-3-hydroxybutyrate] single crystal revealed by use of a mutant of polyhydroxybutyrate depolymerase. *Biomacromolecules* **3**, 312–317 (2002).
67. Yilmaz, M., Soran, H., and Beyatli, Y. Determination of poly-β-hydroxybutyrate (PHB) production by some *Bacillus* spp. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **21**, 565–566 (2005).
68. Jan, S. et al. Study of parameters affecting poly(3-hydroxybutyrate) quantification by gas chromatography. *Analytical Biochemistry* **225**, 258–263 (1995).
69. Saeki, T., Tsukegi, T., Tsuji, H., Daimon, H., and Fujie, K. Hydrolytic degradation of poly[(R)-3-hydroxybutyric acid] in the melt. *Polymer* **46**, 2157–2162 (2005).
70. Hudecova, D., Dudasova, S., and Sulo, P. Rapid and simple analysis of poly-beta-hydroxybutyrate content by capillary isotachophoresis. *Chemické Listy* **90**, 727–727 (1996).
71. Sulo, P., Hudecová, D., Propperová, A., and Bašnák, I. Rapid and simple analysis of poly-β-hydroxybutyrate content by capillary isotachophoresis. *Biotechnology Techniques* **10**, 413–418 (1996).
72. He, J., Chen, S., and Yu, Z. Determination of poly-β-hydroxybutyric acid in *Bacillus thuringiensis* by capillary zone electrophoresis with indirect ultraviolet absorbance detection. *Journal of Chromatography A* **973**, 197–202 (2002).
73. Kwan, R. C. H. et al. Biosensor for rapid determination of 3-hydroxybutyrate using bienzyme system. *Biosensors and Bioelectronics* **21**, 1101–1106 (2006).

第7章　呼吸传感器的未来发展方向

Arunima Panigrahy，Jean-Pierre Delplanque 和 Cristina E. Davis　著
邹莹畅　陈星　译

7.1　引言

7.1.1　历史回顾

在过去的几年中，人类呼吸中的特征性气味被广泛应用于临床（见图7-1）。Hippocrates 是最早认识到病人呼吸中的特征性气味可作为疾病重要线索的临床医生之一。之后，更多的医生注意到了这一点，例如，呼吸中的香甜气味可能与糖尿病有关，腐烂的鱼腥味可能与肝脏疾病有关，而类似氨的气味则可能与肾脏疾病相关。古代中国的医书中也曾提到经验丰富的医生可以将身体气味作为重要的诊断依据。了解了呼吸气味研究的历史之后，人们惊讶地发现直至20世纪后期呼出气体的系统性研究都没有进展。

现代法医学研究表明，人类呼吸中的成分远比最初认为的要复杂得多。呼出气体中包含了大量的挥发性和非挥发性成分——其中任何一种都可能成为特定疾病的生物标志物[2-5]。这些呼吸中的代谢物被认为是人体内特殊生化过程的产物[6,7]。除了呼吸成分的生化多样性，对呼出气中化学物质重现性采样也是一项重大挑战[8]。在临床检查中有两种主要的呼吸采样方法，它们各有优劣。气相采样方法可以即时获得呼出的挥发性气体成分，但却存在重现性问题。将呼出气体冷凝为液相的方法可以同时获得呼出气中小粒径的溶胶颗粒。这种方法可以在获得呼出挥发性成分的同时获得其中的非挥发性成分，这将有利于提供更多疾病的潜在生物标志物。这两种方法将在本章的后续章节中进行

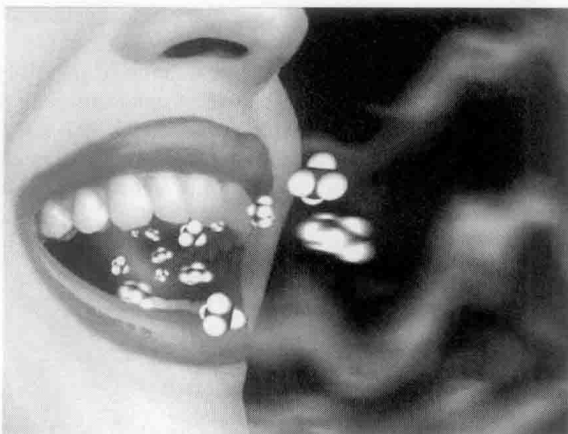


图7-1　呼出气体中的成分是与人体生理变化相关的代谢产物。其中含有疾病的重要标志物，并且这些标志物可以通过呼吸进行无创监测

更为详尽的描述。

一些有关呼出气体冷凝物（EBC）在冰冻状态下稳定性的研究表明，EBC 的方法有望进行大规模临床试验[9]，但是呼吸样本采集、预浓缩和生化分析的标准化和规范化流程仍没有最终确立[2]。一些采样、分析和储存方法有助于提高呼吸分析过程的重复性[10]，但呼吸分析领域中的一些重大问题仍然需要在未来几年内进行技术上的探究。图 7-2 展示了呼出气体从采集到分析的一系列基本步骤，同时列出了每一步骤所需要的人员互动及包含的操作过程。

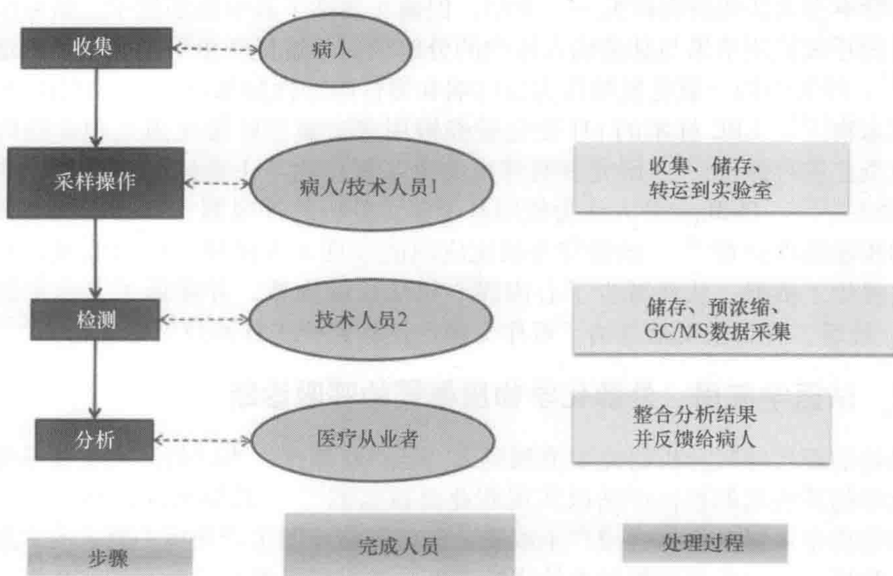


图 7-2　当代呼出气体采集过程步骤繁多，相对费时，在短时间内有序编排这些步骤是一项具有挑战性的工作

我们预言呼吸样本分析系统领域未来最显著的进展将是使用模块化技术实现小型化，同时便携式装置设计也更易于被医生用作临床诊断工具。本章的主要目的是概括目前可用的最先进的小型化仪器系统，并且确定哪些领域的技术研究可能实质性地推进临床医疗设备的发展。在概述这些设备的需求之前，我们首先详细介绍下这些仪器的应用领域。

7.1.2　疾病呼吸诊断的临床应用

呼吸分析有可能成为呼吸系统疾病（如哮喘、肺癌或其他气道炎症）和其他疾病（如糖尿病和肾病）诊断和监测的一种可靠的、无创的技术。19 世纪后期已经出现了利用尿液、血液或组织样本进行疾病诊断的方法。血液和组织样本检测是有创的，并且在样本采集过程中通常会给病人带来不适和局促感，这一点在老年病人和儿童群体中体现得尤为明显。这将使病人对就诊产生恐惧和压抑感，从而延误

疾病的早期诊断。受关注的新型诊断工具——尿液检测和呼吸检测可以提供一种微创的方式来监测生理代谢过程。然而，到目前为止很少被用于常见疾病的诊断。病人更倾向于接受无创的检测，也会接受频繁或定期的检测，前提是该方法能够早期检测到潜在的健康问题。这些无创的方法（特别是呼吸分析）可以更为容易地被儿童、新生儿和病情严重的病人接受，而其他有创性的检查则难以在这些人群中进行[11]。

呼出气体中特异性生物标志物与不同疾病的相关性已经在文献中被广泛报道。呼吸研究的论文数量也正在逐年增加，这其中生物标志物的相关性研究是最常发表的。尽管本书无法将所有研究一一介绍，但确实囊括了其中很多例子。研究结果显示异常的呼吸检测结果与肺癌病人体内的分解代谢、烷烃和单甲基化烷烃的增长相一致[12]。呼吸中的一氧化氮被认为是哮喘和慢性阻塞性肺部疾病（COPD）预后的生物标志物[13]。EBC 样本的 pH 变化曾经被用来对囊性纤维化患儿和哮喘病患儿的气道炎症进行评价[14]。研究表明呼出的甲基氮化物与 I 型糖尿病患儿体内高血糖密切相关[15]。Phillips 等人认为使用基于多元分析的呼吸测试有助于肺结核高危人群的快速精确检查[16]。该研究为氧化应激能发现 3 级排异反应的低风险心脏移植病人提供了依据，从而减少了心内膜心机活检的次数，并降低了卫生保健的费用[17]。最后，有少数文献总结了可作为慢性疾病评价工具的呼吸标志物[5,18-23]。

7.1.3 法医学应用：外源化学物质暴露的呼吸诊断

最初的现代呼吸分析研究要追溯到 20 世纪 60 年代，当时的研究主要是通过对外源化学物质引起的损伤评估以实现职业健康监测[24]。长期暴露在高浓度的外源性化学物质中可能对机体健康产生威胁，例如制造业的生产环境中就含有大量的这类化学物质。很多化工原料具有较强的毒性，并且容易通过呼吸系统和皮肤被人体吸收。定期和及时地通过相关代谢标志物对职业性化学物接触的监测将有助于早期检测，并且可以显著减少其影响健康的概率。针对职业暴露和环境暴露的呼吸分析不仅可以减少健康问题，还有助于通过提供重要信息及“最大安全允许暴露量”的参考值来设计和制定生物接触限值（BEL）[25]。

作为一个呼吸分析已经深入我们日常生活的实例，我们可以看到常规的酒精呼气测试已经被法律强制地用来确定酒驾人员的血液酒精浓度。随着各个国家对边界安全越来越重视，呼吸分析方法可能被用于反恐及国家安全领域。例如，呼吸分析可以有效检测到一个人是否在近期接触过生化武器试剂[26,27]，以及是否曾暴露在非安全水平的放射性环境中。

7.2 呼吸气体采样仪和传感器

7.2.1 最新的呼吸采样和传感技术

针对不同的待测成分，有许多不同的呼出气体采集方法和途径。目前已经出现

了一些收集特异性呼吸成分的商用装置。这些装置可以只收集人体呼吸中的特定气体成分，主要是挥发性有机气体（VOC）和非活性气体；也可以通过将呼出气体冷凝来实现呼吸中的挥发性成分（冷凝后成为液体）和非挥发性成分（随小水珠带出，其中一些可在冷凝器内壁上收集）的同时采集。采集到的样本可以保存一段时间再进行生化分析。我们称这部分的呼气为“呼出气体冷凝物”（EBC）。多种装置被设计用来收集 EBC 和 VOC，而目前所有的生化分析都是离线（即不在现场且非实时检测）在实验室进行的。在以上两种采样方法得到的样本中，标志物的浓度都非常低，要识别其中感兴趣的成分仍然存在技术上的挑战。

商用 EBC 和 VOC 采集装置包括 RTube™（Respiratory Research, Inc., Charlottesville, VA）、EcoScreen™（Erich Jaeger GmbH, Hochberg, Germany）、BCA™（Menssana Research, Inc., Fort Lee, NJ）和 Bio-VOC™（Markes International, Llantrisant, United Kingdom），然而这些装置都没有集成现场分析功能。

RTube（见图 7-3a）是最为便宜的一种呼出气体采集装置，用于收集 EBC。它是一个由多个部件组成的系统，包括一个用于病人呼气的一次性吹嘴、一个由聚丙烯浇筑成型的大直径收集管、一个引导气流从吹嘴流向收集管的单向阀和一个用于隔热的铝制套管。在 EBC 采集前，铝制套管被冷却到 0℃以下，并被安装到 RTube 外。病人通过这个装置呼吸几分钟，呼出气体会冷凝在聚丙烯管内壁。在呼吸系统内产生的气溶胶液滴也出现在呼出气体中，并且一部分会冷凝在收集管内壁。EBC 采集完成后被移出收集管，可以立即进行分析，或者在 -80℃冷冻保存至以后进行生化分析[28]。这是一种低价有效的收集方法，但是也有其局限性。首先，这种采集方法需要一定时间，并且在使用前需要依靠外部制冷装置对铝制套管进行预降温。除了时间因素，采样方法的重复性也较差。文献报道，随着铝制套管变暖呼出气体的冷凝效率可能会改变，冷凝过程会根据不同温度梯度而改变，因而可能会影响 EBC 样本中测得的化学成分[29-32]。尽管如此，这种采样方法依然凭借其极低的价格和收集管的一次性优势而被广泛应用。

EcoScreen（见图 7-3b）是另外一种 EBC 收集装置，它使用了一种比 RTube 复杂的冷凝系统设计。EcoScreen 包括一个特殊设计的吹嘴，吹嘴含有两个单向阀和一个唾液收集器，可以防止来自口腔液体的偶然性污染。受试者被要求佩戴鼻夹，以正常频率通过吹嘴呼吸几分钟。当收集管温度被保持在 -20℃时，样品以冷凝的 EBC 形式沉积到仪器的收集管中。采集到 1 ~ 2mL EBC 的时间要 10min 左右。与 RTube 一样，EcoScreen 收集到的 EBC 被移出仪器后也需要立即进行检测，或者在 -80℃冷冻保存直至开始进一步生化分析[33]。这个仪器的早期版本比较庞大（重量约 37kg）且不便携，耗电量也较大（460VA）。这些特性使得它不容易被用于现场采样，甚至在诊所内使用也不方便。新发布的版本 ECoScreen Turbo™使用了先进的热电原理来维持冷凝管温度。尽管目前还没有在已发表的文献中提及，但这一新版本可能加强样本采集的一致性。新的版本比以前的仪器体积小很多，只有

3.5kg，电源也只需要70W。但这仅仅只是一台采样仪，依然存在样品需要离线分析的局限性。

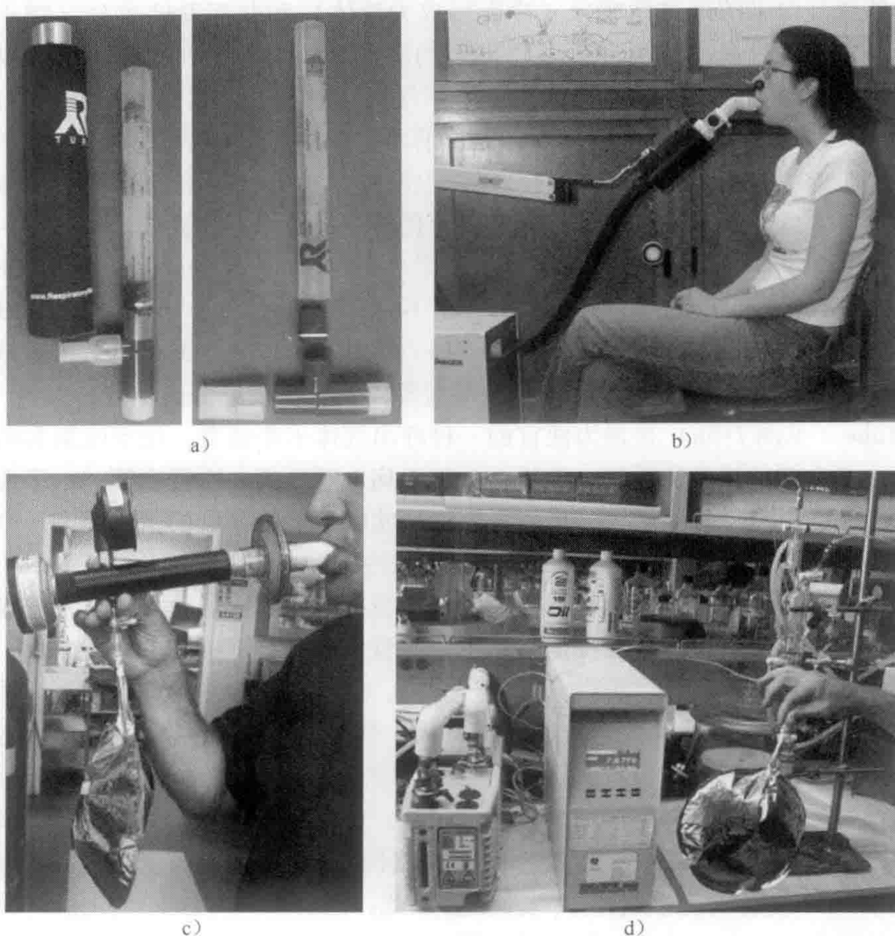


图7-3 a）RTube™和绝缘层包裹的铝制套管；b）被试者通过EcoScreen™（部分可见）的吹嘴呼出气体；c）一氧化氮捕获装置；d）分析仪器

BCA是用于VOC收集的仪器。病人被要求佩戴鼻夹，向一个不锈钢管中呼吸几分钟。呼出气被收集在一个吸附器中，室内空气被收集在另外一个吸附器内，这样就可以在呼出的VOC中减去吸入的VOC以判断哪些化学物质是机体产生的，哪些是来自周围环境的[34]。采集后的样本使用气相色谱（GC）来分析其中的VOC。管内气流速度由电路控制以减少采样误差。为了防止VOC冷凝，吸附器维持在40℃。这个装置由一个数字控制器和与之相连接的管状不锈钢收集器构成。管子由一个三脚架维持稳定。过滤器和吹嘴被连接到不锈钢管上，呼吸气体收集器也与不锈钢管相连，同时环境气体采集器与数字控制器相连。装置设置好后，病人被要求先呼吸一段时间，此时并没有真正开始采集气体。这段时间被用来平衡收集器中空

气和呼出气体中化学物质的浓度，也使病人适应采气过程。当这阶段完成后，病人被要求继续呼吸几分钟来完成气体采集。之后样本被保存下来送至实验室分析。BCA 被认为是有良好用户交互的仪器，它可以在任何地方完成采气，当与气相色谱质谱联用仪（GC/MS）连接后可以达到皮摩尔的灵敏度。但是它的体积偏大，而且安装过程需要专业技术人员。此外，吸附管是用 GC/MS 进行离线分析的。

Bio-VOC 也是一种低成本的采集装置，可以用于分析呼气末气体中的 VOC。病人通过硬纸板制成的吹嘴向一个惰性塑料容器（特氟龙小瓶）中呼气。呼气末的气体被收集到特氟龙小瓶中[35]。呼出气体被收集到容器中以后，通过活塞中的螺杆将气体推入到吸附管中，吸附管随后被送到实验室进行热脱附和 GC 分析[36]。收集器可以在同一天多次用于同一个病人的样本采集，只需要在每次采集时更换新的或消毒清洗后的吹嘴。这样的设计简单廉价，不需要专业知识就可以操作，但是样本依然需要离线分析。

许多课题组都在进行深入研究，希望能克服 EBC 和 VOC 采集方法的不足。关于这些样本的采集方法，现在还存在很多显而易见的问题，比如：

● 样本采集和分析过程中的环境温度是否会对样本的 pH 值造成影响？如果有影响，是否需要用标准温度归一化检测结果？

● 不一致的冷凝器温度会对 EBC 收集的量以及其中的化学成分造成怎样的影响？

● 储存温度和时间是否会影响 EBC 的品质？也就是说，直接检测的结果与储存一段合理的时间后检测的结果相比是否有差异？储存温度的影响有哪些？

● 样本反复冻融是否会影响其品质？

以上这些问题和呼吸采样领域其他尚未解决的问题直接影响着未来采样仪的发展和传感器平台的设计。

7.2.2　呼吸样本的生化分析方法

呼吸样本采集后，需要进行一系列重要的步骤来完成生化分析。这些步骤目前还没有标准化的规范，很多研究都只是遵循了其中一部分步骤。这些处理步骤可以归类为预浓缩、分离和检测。第一类（预处理）步骤包括了很多样品倍增方法用于增加一种或多种呼吸标志物浓度，通过预浓缩可以使得被测物质比一些“不太重要”的背景成分更易于被检测到。使用这类方法使得检测变得更加容易，一些无法用于原始呼吸样本的检测技术能被用于浓缩后的样本检测。固相微萃取（SPME）技术就是一种使 VOC 在固体吸附相上富集的预浓缩方法（见图 7-4）。SPME 技术可以被主动的应用或被动的应用。主动采集是指被试者直接向固相吸附纤维上呼气，从而使呼气中的成分富集到纤维上。之后使用分析仪器脱附 SPME 纤维上浓缩的成分，进行化学分析。被动采集是指被试者将气体呼出到一个收集容器内，再使用 SPME 萃取其中的成分。然而，如果这种方法广泛应用于临床，还是存

在很多局限性的。准确地诊断疾病或机体失调通常需要多种生物标志物的联合检测，所以需要使用多种不同的吸附材料来捕获广阔范围内的不同标志物。而一些病人（特别是新生儿和早期病患）却无法在短时间内被多次收集呼出气。

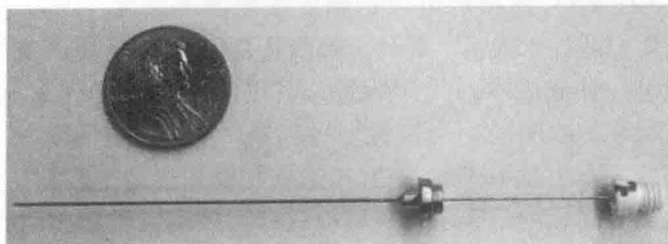


图 7-4　SPME 纤维

第二类呼吸样本的操作方法是分离或预分离操作，目的是将重要的生物标志物从“背景”呼吸代谢物中分离出来。GC 和液相色谱（LC）就是两种广泛用于成分分离的方法。使用 GC 时，呼出气体进入一根细长的熔融石英毛细管柱，低于其沸点的分子被吸附到涂覆在柱子内壁的固定相多聚物（以聚二甲基硅烷为主）上。然后，色谱柱的温度根据设置的速率上升，依据沸点的不同，特定的分子开始从固定相上释放。低沸点的物质先脱附出来，高沸点的物质后脱附，样本中的不同成分也就分离开了[37]。GC 使用非常广泛，因为它可以连接多种检测器，包括热导检测器（TCD）、火焰电离检测器（FID）、质谱检测器（MS）和微分质谱（DMS）。图 7-5为一台商业化的 GC/MS 系统。

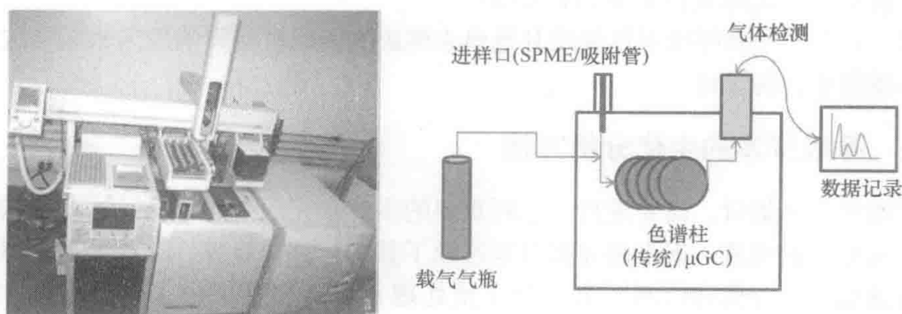


图 7-5　GC/MS 和气象色谱图解

呼出气体中待测成分的浓度可以低至十亿分之一甚至万亿分之一，而所需的检测方法还存在显著的缺陷。目前的技术非常昂贵，它们通常需要很高的装配成本，相应的其体积过大不便携，而且需要相当长的分析时间。最近几年，许多课题组开始致力于研究通过结合芯片分离技术的微工艺来制作气相色谱柱（μGC）[38-41]。这些发表的工作阐述了一些不同的方法来制作高纵横比的片上色谱柱，考虑到这些色谱柱一般是构建在硅基底上的，高纵横比的特性可能被用来减少能量耗散。这些研

究还探索了如何在保证相同精确度的情况下通过减少气流通过距离来降低成本，提高性能以及加快分离速率。μGC 装置对构建可移动的呼吸传感平台至关重要，因为它提供了一种可能的途径使微型呼吸采集装置和小型化检测模块相结合。

LC 或者高效液相色谱（HPLC）的工作方式与 GC 略有不同。LC 主要被用来分离非挥发性成分，并且实现物质在固定相和流动相之间的转换。与 GC 不同的是，LC 使用液态流动相实现混合样本中不同化学成分的分离。在这种方法下，被混合在溶剂中的 EBC 流过由二氧化硅颗粒填充构成的柱子固定相进行分离。这种方法的分离效率的提高取决于固定相和流动相之间的相互作用的增大，而这是通过保持相对小的固定相颗粒来实现的。这会带来显著的流动相前端压力损失，因而需要高压来使液体流过柱子。因此，不像 GC 中载气气流就足以提供气体流动时很小的压力，LC 必须使用压力泵。HPLC 中的颗粒在 3~10μm 之间，如果要维持0.5~5.0ml/min 的流速，则需要提供 7~40MPa 的压力[42]。GC 是通过温度变化来分离混合样本中的化学物质。LC 则与之不同，当这些化学物质通过固定相时，分离是基于它们不同的极性来实现的[37]。

大多数呼吸分析规范的最后一步在于一些分析检测策略，其中既有 MS 等传统方法[1,43-46]，也有微分迁移普（DMS）等新近发展的分析方法[7,47-50]。自 20 世纪 70 年代以来，GC/MS 一直是检测混合物中各种成分浓度的标准可靠的方法。自此之后多种不同的 MS 技术被发展出来，很多技术对极低浓度的化学物质和蛋白的检测很有效。此外，许多分析系统既可以用于气相样本的分析，也可以用于液相样本的分析，这使得它们可以被用来同时检测气相和液相的呼出物。在过去几年中，许多研究都致力于开发小型化的 MS，在使得分析检测装置变得便携、低能耗、低成本的同时，保留了传统质谱高灵敏度、高稳定性和持续性的特点[51,52]。Taylor 和 France 比较了传统四级杆质谱（QMS）、基于微机电系统（MEMS）的 QMS 和快速 QMS 的尺寸和性能[53]。Gao 等人成功地设计了一个手持式的矩形离子阱质谱，它只有一个鞋盒大小，由电池供电，功耗小于 70W，重量大约为 10kg[54]。Ouyang 和 Cooks 对多种小型化质谱进行了很好的比较。图 7-6 比较了第一台商业化离子阱质谱（由 Finnigan 公司生产的 ITMS™）和新近设计的手持式小型质谱 Mini11™的尺寸[51]。这些装置的未来发展趋势是利用微细加工和其他技术使得仪器更加小型化。这些传感器将成为未来移动呼吸分析平台的重要部分。

呼吸分析的优势在生物医学和国家安全领域被广泛认可。小型化、手持式装置使得在线呼吸采样和分析成为可能，这会潜在地改变这些邻域中的应用。然而，这些装置的设计几乎没有进展。当代质谱装置的成本仍然在几万到几十万美元之间，而且还需要相当大的空间进行设备安装。尽管不同厂家生产的质谱在重量上有所差异，但是一些顶级品牌生产的装置一般也都在 40kg 左右，不便于移动。而且，要想使用这些装置获得正确的分析数据必须要有熟练的技术员。大多数情况下，半熟练的技术人员可以进行呼吸样本采集，但是预浓缩、分离和分析过程则必须要

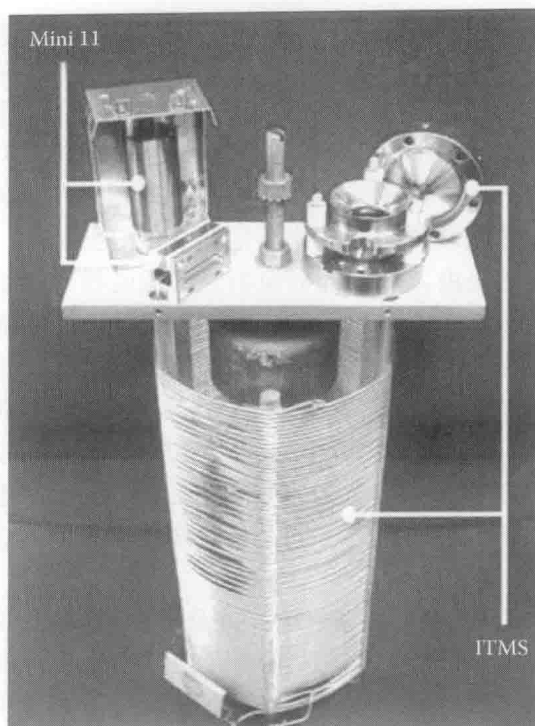


图 7-6 Finnigan 公司生产的 ITMS™和新近设计的 Mini11™的尺寸对比
（来自 Ouyang，Z. 和 Cooks，R. G.，Annu. Rev. Anal，Chem.，2，187，2009）

经过培训的人员来进行操作，以避免出现错误结果，这无形中又增加了仪器的使用成本。基于 MEMS 的装置可以有效地克服上述的这些缺点，因而需要设计这样的装置[6,7,55,56]。

7.2.3 呼吸传感系统的功能性需求

只有一小部分的商业化呼吸分析装置/传感器已经被用于医药业，这主要是因为准确度达到技术要求的此类传感器比较少，并且被食品和药物管理局（FDA）批准使用的装置也比较少。因此医学从业者仍倾向于使用有创的测试和分析方法来诊断疾病。Heartbreath™已经被 FDA 批准用于临床，它是用于评估心脏移植排斥反应的一种无创、无风险的方法，它可以通过降低由错误心脏活检报告导致错误的治疗的概率，而使患者获益[57]。NIOX™一氧化氮呼吸检测系统是另外一种由 FDA 在 2003 年核准的装置。这一装置（后来的版本 NIOX-MINO™）通过检测呼吸中的一氧化氮含量来评估哮喘病人接受抗炎症治疗的效果。它加入到了已有的临床哮喘评估方法，其中就包括肺活量测定、呼气峰流速测定和 X 射线胸片[58]。

新一代的呼出气体分析装置必须拥有一些优势特性才能让医疗从业者和终端用户有兴趣将其作为检测疾病的首选方法。而快速响应就是一种必要的特性。目前的

很多收集方法，比如 RTube，需要在采样完成后送至实验室分析，这个过程要花费几小时甚至几天的时间。目前，大多数传感设备是非便携式的，虽然收集装置是便携的但使用方式却繁琐且不方便。一台“多合一”的简单、小型、便携的收集和分析装置将对这一诊断技术的普及起到重要的推动作用。商品化的血糖仪就是一个很好的例子，它体积小且便携性强，可以快速得到检测结果，用于有效地检测健康状况。另外一个在装置的设计过程中需要考虑的重要方面是呼吸相关生理变化量的影响，比如流速、肺活量的变化和体内温度。Landini 和 Bravard 研究了呼吸生理变化量对检测呼出丙酮的酶催化传感装置的电流响应的影响，并且比较了仿真呼吸气体和人体呼吸样本的响应[59]。

一个好的装置设计必须能高特异性和确定性地区分呼吸中的生化标志物，并且有相对大的浓度检测范围。现在的呼吸采样过程耗时长、劳动量大、步骤繁琐，在每一步都有可能引入错误[60]。数据可靠的重复性是一项设计可行的关键。Leung 等人的一项研究表明通过 RTube 和 EcoScreen 采集的 EBC 的 pH 值各自有较好的重复性，但是两者相比则有显著不同。这表明采集装置的选择对于呼出气体中生物标志物的检测有重要影响[61]。

呼吸传感器在检测和分析低浓度生物标志物时应该足够灵敏。这可以缩短采集 EBC 的时间，也就是说病人呼吸一段相对短的时间就可以采集到足够的样本用于可靠的分析。现在的收集装置都要求病人呼吸 5 ~ 10min 以获得足够的样本。例如，根据 RTube 厂家提供的信息，对于儿童来说冷凝物的采集速率为 75 ~ 150μl/min，成年人则为 100 ~ 250μL/min[62]。用于单次分析的样本量推荐采集时间为 2min，如果需要储存供多次测量的样本则需要采集 7 ~ 10min。在某些情况下，如受试者为病患、老人或小孩时，采集时间就显得相对过长了。而且，呼出气体通过冷凝器时不是所有饱和蒸汽都冷凝下来，很大一部分气体可能损失了。这可能是仪器设计本身存在的问题，也可能是冷凝器表面温度不够低，使得冷凝速率不足以与呼出气体的容积流速相匹配。能够减少这些损失的仪器将有助于缩短采集时间。小于 1min 的采集时间是最为理想的，当然，时间上有任何减少都是有利的。

在大多数情况下，监测呼出气体中的多个标志物可以为某种疾病的诊断提供依据；因而如果传感装置能捕获所有标志物信息就可以设计出最佳的治疗方案。所以，新装置的另外一个关键特征是能进行多变量监测。也就是说，它应该能同时检测多个成分，或者能将检测不同成分的传感器集成为阵列。如果分离装置被设计用来检测不同标志物，那装置自身的管理也会成为一个问题。但是，这可以通过现有的并行制造技术来解决。如果呼出气中的物质可以被诱导到不同的相关传感器上，病人就可以通过对单一呼吸收集装置的呼气来实现多种成分的同时检测。

7.2.4　成本问题

呼吸气体分析装置要在医疗机构得到广泛使用除了要结果可靠、检测快速、灵

敏度高、便携性强、可以实现多元检测外，价格要适中。例如，25 个 RTube 采集管加上一个铝制套管的总价格是 1000 美元，平均每一次采气需要花费 40 美元。如果大量订购，花费会稍微降低[67]。这项开销还没有包括使套管降到零下温度所需要的冰箱。ECoScreen 的价格在 9000 ~ 10000 美元之间，不包括一次性吹嘴的成本。Bio-VOC 每套需要 80 美元。气体分析仪器 GC/MS 就更贵了，价格在 40000 ~ 100000 美元之间，99% ~ 100% 的价格取决于仪器的特性和传感能力。除了收集装置的开销，样本保存和运输、技术人员的时薪都必须计入收集和分析过程的总成本。

7.3 现代呼吸气体传感系统性能的影响因素

了解流体流动的基本原理、热动力学和热传递，以及了解它们是如何影响呼出气体采集装置的设计是非常重要的。“呼出气体”这个短语描述了一个复杂的气流和热量传递系统：在一个温度变化的典型的静止多组分环境中的多组分多相射流。增加了呼吸采样装置后，改变了这个系统，限制了气流，并且引入了气流阻碍。呼出气体是一种在口腔中温度为 37℃ 的气体和液滴的多相混合物[32,63]。载气包括氮气、氧气、二氧化碳、水蒸气（相对湿度为 99% ~ 100%）和一系列有机挥发成分（如乙烷、戊烷、丙酮、二甲基硫醚、氨、一氧化碳）[64,18]。液滴主要是液态水和非挥发性成分（如盐、蛋白、介质）[64-66]。呼出气体中的气溶胶粒径为 0.3 ~ 2.5μm，10% ~ 20% 的颗粒粒径大于 1μm[67]。气溶胶颗粒尺寸的变动影响气流动力。在 EBC 装置中，多数冷凝物以多相形式存在冷凝器内壁。对流是呼出气体和装置内壁之间热传递的主要方式，但是传导和热阻对评估装置的总体热平衡也起到重要作用。为了收集到可用样本的同时克服损失，病人通常被要求通过吹嘴呼吸 5 ~ 10min。这段呼吸采集时间使得采集到的呼出成分被平均了，尤其是在考虑肺泡气体交换时，需要更加注意[68]。

文献中有很多关于气流产生的分析、数值计算以及实验的研究报道，其中包括对圆形管道内众多岔口的热传递和冷凝的研究。这是一个经典的热力流体问题[67-75]。然而，据本书作者所知，没有任何已发表的报道研究了呼吸传感系统中气流的模型和仿真。

7.3.1 流动力学

因为流体力学分析是呼出气体分析的内在要求，因而仪器设计必须要对气流的特性充分了解。首先，气流特性必须要被确定，是层流、湍流或者过渡流。气流混合是湍流的特性，从而使得热量和物质的传递更容易。密度为 ρ，粘度为 μ，速度为 V 的流体在直径为 D 的管中流动时的特性取决于雷诺数 Re，$Re=\rho VD/\mu$。用圆柱体管中体积流速比 Q 来表示可重写为 $Re=4\rho Q/\pi\mu D$。层流的雷诺数小于

2300，湍流的雷诺数大于 4000，过渡流的雷诺数在二者之间[76]。成年人潮式呼吸的体积流速比一般是 0.5L/s[65]。具体到不同仪器的情况有所不同，以 RTube 为例，这样的流速导致雷诺数在 3000 左右，也就是属于过渡流；新生儿和儿童的呼吸流速会低一些，雷诺数在 1000 ~ 2000 之间，属于层流。对于一个给定的流速，减小装置尺寸（减小 D）会引起雷诺数的增加。分析和仿真的工具需要被用来刻画湍流和过渡流的特性，这要比用于层流分析的工具复杂得多。

呼出气溶胶的动力学特性也需要重点了解。液滴通过收集管时的轨迹、大小、形成过程都需要确定。液滴与内部障碍物的相互作用，以及它们在收集管表面的沉积速度都是采样装置的重要性能。尽管文献报道了很多一般气溶胶及其喷气动力学的信息[77,78]，但是专门研究呼出气溶胶的文献却很少[79]。近年来，Morawska 和他的课题组同事在这方面做了一些研究，并提供了许多有关信息[80,81]。

7.3.2　热转移以及冷凝

进入 EBC 采集装置的多相混合物通过与一个相对低温的接触面接触而冷凝下来，从饱和蒸气态变为液态。冷凝的机理有两种：珠状（drop-wise）式冷凝和膜状（film-wise）式冷凝。混合物以哪一种方式冷凝主要取决于接触面性质以及热传递的速度，冷凝速度主要取决于接触面的温度、呼出气体的流动速度、相对湿度和冷凝表面的温度分布。影响冷凝速度、进而影响呼出气体冷凝物收集量的因素还包括接触面的材料、冷却源和接收器表面之间的热传导性、冷凝面的面积[82-84]。一个好的装置设计会同时兼顾几个方面：在尽量短的时间内收集到尽量多的冷凝物，同时收集装置体积越小越好；这可以通过增大冷却源和收集管表面的热传递来实现。

以 7.2 节中提到的 RTube 收集方案为例，这种方案存在多途径的热量丢失及其相应的热传递。当覆盖着铝质管的绝缘体从冷冻室（-20℃）拿出放至室温环境下（25℃）时，其外表面上（见图 7-7 中的表面“4”）最初的热通量约为 3kW/m^2。为了减少室温环境向铝质管上传递热量，可使用一种绝缘聚酯层，除此之外，由于从环境中得到的热量与暴露于环境的装置表面积成正比，因此减少表面积（例如把装置做得更小）可以限制这样的寄生热传递；出于同样的原因，装置中与呼出气体接触的内表面积（表面“1”）应尽量大。通过一个良好的设计，从低温环境到收集器表面的热传递应达到最大化，即热阻最小化。然而，由于预先冷却的套管在设计时特意避开了 RTube 的聚丙烯收集管，它便不可能与管以及套管（表面“2”）具有充分的热接触。聚丙烯是一种化学性质稳定，很少与呼出气体发生反应的物质，但它具有很低的导热系数（绝对值比铝还低 3 个数量级），因此阻碍了呼出气体的热量传出以及冷凝。

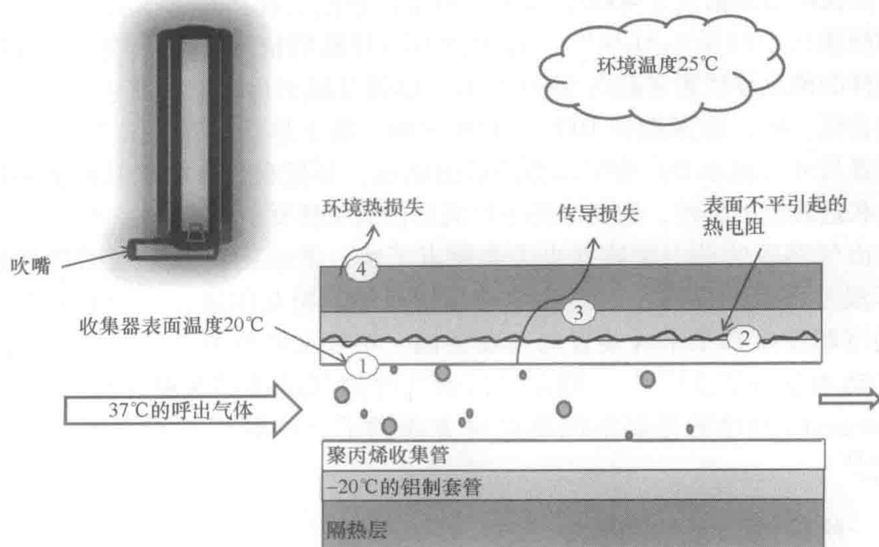


图 7-7 RTube™收集管的传热区示意图

研究表明，呼出气体中的化学组分很容易受到收集时的温度的影响，收集过程中温度的变化也可能对收集的化学组分产生影响[32,85-87]。Koczulla 等人发现收集过程中的室温对冷凝物的 pH 值有着不可忽视的影响。然而，在对冷凝物进行分析时，他们还发现相比于 23℃室温条件下，当室温为 37℃时，冷凝物 pH 值发生了更显著变化[88]。新近研究表明，相比于使用温度不会随时间而改变的热电制冷装置，当呼出气体通过 RTube 进行收集时（RTube 的冷凝速率与时间有关），冷凝物中丙酮浓度会受到影响[32]。其他相关的热量问题包括样品温度的循环，样品在零下温度下采集，然后低温冷冻，在分析检测时又再进行融解。另外，在长期储存的情况下，储存温度对化学组分的影响也需要进行评估；例如，有研究表明，呼出气体冷凝物中 H_2O_2 的水平在长期低温储存的条件下会大幅度地变化，不过储存温度、时间对于呼出气体中其他生物标志物的影响还需要更多的研究来进行完整的评估[9]。

7.3.3 材料选取

采样时，呼出气体分析仪器内部的材料将与呼出气体接触。目前，这种材料的影响并未被很彻底地研究，它与生物标志物的相互作用以及可能带来对被检标志物的污染还需要进一步研究[89]。多数呼出气体收集装置的材料为聚合物、玻璃或者金属。Vogelberg 等人开展的一项研究发现呼出气体中哮喘的标志物——亚硝酸盐，即使经过风干和消毒的密封容器的冷凝壁，并且只是接触一段很短暂的时间，也会发生污染[90]。这一研究不但引起了特定聚合物材料对冷凝物质污染的关注，还引

发了对冷凝器消毒方法的研究。冷凝壁对呼出气体的污染尽管研究得很少，但从容器对饮料、食物的污染的研究中可以得到一些相关线索。例如，大量数据表明了长期或高温条件下储存含有双酚 A（BPA）液体的聚碳酸酯瓶、水瓶或其他储存食物的容器会对其中的液体造成污染[91,92]。由于长期储存而对 EBC 带来的容器材料污染需要进一步地研究。另外，还有研究探索了金属冷凝壁如何改变 EBC 的检测结果。Rosias 等人研究了冷凝器涂层对 EBC 中组分的直接作用，他们研究了硅、玻璃、铝、聚丙烯以及聚四氟乙烯涂层，发现硅和玻璃涂层是最有效的涂层，它们可以给出最一致和可靠的 EBC 中生物标志物分析结果[30]。

用于分析的样品在呼出前后的化学性质是否一致是评价呼吸分析仪是否可靠的关键。考虑 7.2 节中以 RTube 为收集装置的方案。每一次采样中收取到的样品量主要取决于以下因素：呼出气体通过收集管时的冷却速率，由于设计缺陷引起的冷凝物流失可能导致呼出气体收集地不完全，外围环境的温度，铝质套管的初始温度，热阻导致的热量散失以及呼气的速率，这些都是除了人为失误以外的误差因素。由上可知，保持样品生化性质的一致性和保证生物标志物检测的可重复性是必须解决的问题。

7.3.4 现有传感系统的限制

呼吸传感系统主要分为两类：冷凝器（例如 RTube、ECoScreen）和吸附器（例如 BCA、Bio-VOC）。冷凝器又可根据冷凝过程是否主动而分为被动式（例如 RTube）和主动式（例如 ECoScreen Turbo）。所有这些仪器本质而言均是收集装置，需要将收集的物质用 GC/MS 进行离线分析。这些仪器另一个共同点是它们都需要病人对着仪器呼气 2 ~ 10min 以便于收集。被动式冷凝仪器在使用前需要由一个外部的冷冻装置将其温度降低。其可重复性也值得怀疑。在 7.2.1 节中提到，在一些已发表的文章中[29-32]提到了采气过程中，随着仪器温度逐渐升高，驱动冷凝的温度梯度发生变化，这使得呼出气体的冷凝速率可能随着时间发生变化。这样就会影响到呼出气体冷凝物中检测到的化学组分[29-32]。从冷凝仪器收集到的样品需要储存在低温条件下（RTube 或者 ECoScreen 要求为 -80℃），以备将来的生化性质分析[33]。仪器的大小和所需要的电力都是将其用于临床的阻碍。

现存的通用呼吸检测装置如气质联用（GC/MS）和液质联用（LC/MS）都存在体积大、成本高和检测时间长等缺陷。不同的研究小组正在努力使这些设备小型化，如我们在 7.2.2 节中讨论的那样。

7.4 呼吸传感系统设计的未来趋势

关于呼吸传感系统，由于前述的许多问题，很多科研组都在尝试将设备微型化。近期这些工作多数集中于微型化相对复杂的分析系统，减小仪器的体积、降低台式仪器的高成本，以及实现现场化学分析。总的来说，有关研发小体积的气体收

集设备，使之便于进行现场采集的工作进展得十分缓慢。有大量的研究报告描述了如何微型化一些与气体收集装置类似但并无关联的医疗器械，因此，我们期待呼吸传感器的微型化在未来是可能实现的。无论是小型的冷凝器，还是微型化学分析仪，最终都需要被整合到同一个设备之中，这在目前还具有技术困难。下面几节简单地介绍一些关于微型化呼吸传感系统的近期工作。

7.4.1 微型化呼吸传感系统的挑战

研究者们对设计一个小巧、可实时收集样品并同时进行多类呼吸标志物分析的仪器一直具有极大的兴趣。这样一个仪器可以用作个性化的呼吸监测仪。一个整合了小型样品采集装置和用于 EBC 以及 VOC 检测的微型传感装置的生物传感器可以满足医疗和商业的需求。

这些微型仪器可实现许多可能：轻巧便携、使用方便、节省时间，但其可重复利用性会带来一次性冷凝物收集器不会带来的问题，对此需要进行评估。

例如，热循环和生物标志物的污染所造成的影响需要进一步地研究。重复使用会造成污染物积累，这样使得冷凝器的使用寿命变得有限。尽管没有数据用于评估冷凝器上残留的消毒剂是否会影响到 EBC 冷凝器的重复使用，但有研究发现即使冷凝器已进行了全面地清洗并且长时间浸泡在水里，采集的呼吸样品中依然存在外源性污染的痕迹[93]。有大量文献表明呼吸设备受到的污染就是残余积累造成的[94-96]。这些问题对于化学传感器仍然存在，而化学传感器由于带有电子元件还可能产生更多的问题。

冷凝器重复使用还可能带来另一种形式的化学污染，它们会影响到冷凝器表面的湿润程度。这不仅会改变液滴的大小和形状，还会改变液滴的运动以及它们的聚结性质。采用冷凝式收集的仪器——无论是滴状冷凝还是膜状冷凝的方式，其设计的性能都会显著地受到污染的影响而发生改变。许多文献阐明了不同的材料表面的湿润程度、冷凝速率，以及液滴形成过程的差异[97-99]。有研究表明，纳米结构可以极大地改变液体的相变过程，继而影响冷凝速率[100-105]。

小型的、以微电子机械系统（MEMS）为基础的仪器需要较少的 EBC 样本量，同时由于在这种仪器中样品的丢失量较少，使减小采样时间成为可能。近期有一些研究发现，通过微通道收集气体和气溶胶颗粒的方法有望得到较优的结果[106]，但值得注意的是，这种微通道方法需要考虑仪器体积的缩减对流体物理性质的影响。然而呼吸传感系统的微型化还不会使管路小到连仿真连续的流体都成为问题（至少在可预见的未来）。另外，随着通道的孔径由厘米级（例如 RTube）降低到毫米以下的级别，毛细现象将变得不可忽视，并且流体的体积力和浮力的作用会下降。微型仪器以较大的表面积-体积比为特点，这一特点也会直接影响到热量和质量的转移过程。

7.4.2 CMOS 技术

在众多用于呼吸传感器的技术中，研究者们最近把一种叫做互补金属氧化物半

导体（CMOS）的方法应用在了新型化学传感器中。但在这一领域的发表成果没有MEMS 化学传感器（在下一节中讨论）的多。顾名思义，CMOS 是一种半导体芯片，相比于晶体管芯片它的能耗较低，因而被广泛地应用于电子行业中。这使得 CMOS 芯片在电池供电的设备中非常有用，同时它还是设计掌上呼吸分析仪的理想候选器件。Rairigh 等人成功地使用由单层硫醇覆盖纳米金颗粒（MPN）包裹的、含有 4 种元素集成阵列构成的化敏电阻（CR）传感器，检测人工合成的含有已知的 4 种肺癌生物标志物的呼吸样本[107]。Benkstein 等人在他们的研究中使用了以 CMOS 为结构基础的微传感器阵列，用于检测 EBC，这种微传感器阵列被研究者开发出来用于混合化学物质的分析[109-111]。图 7-8 给出了一个 4×4 的微型加热器阵列，Benkstein 等人将 5 种不同的探测材料放到了不同的温度之下，以检测不同的呼吸生物标志物。这种传感元件阵列使得潜在的大量分散的呼吸代谢物可按时间顺序被检测到。

SnO_2 375°C 8 s	WO_3 1 drop	TiO_2 475°C 30 s	Sb:SnO_2 μshell 2 drops
Nb:TiO_2 np 2 drops	Sb:SnO_2 μshell 2 drops	WO_3 1 drop	SnO_2 375°C 8 s
TiO_2 475°C 30 s	Nb:TiO_2 np 2 drops	SnO_2 375°C 8 s	
WO_3 1 drop	TiO_2 475°C 30 s	Sb:SnO_2 μshell 2 drops	Nb:TiO_2 np 2 drops

图 7-8　在不同温度下沉积 5 种不同敏感成分的 4×4 微型加热器阵列

7.4.3　MEMS 构架

近期一些研究估计了 MEMS 设备在呼出气体成分分析中的应用，并且表明在不久的将来有很大的可能实现基于 MEMS 构架的呼出气分析设备。一个设计成功的 MEMS 仪器应满足多种要求，并且自成一个完备的系统，包含例如数据处理、数据解释、数据存储以及自动校正的功能[112]。另外还有对设备特征的一些设计要求，例如轻巧便携，低能耗——可用电池驱动。例如，EcoSreen Turbo 需要 70W 的能量来采集样品，这显然不符合低能耗的要求。正如前所述，多数有关呼吸传感器平台的研究报告都是关于如何使化学分析仪微型化。关于如何微型化冷凝器或者采样器的研究很少。这一节简要地讨论了不同科研小组将 MEMS 构架应用于呼出气体诊断的研究工作。

某科研小组最近发表了一个基于 MEMS 的红外微传感器的设计，该传感器在

波长范围为 2200 ~ 2250cm^{-1}下工作。他们的传感器通过检测振动吸收性质来检测和量化不同的化学物质。这一研究中涉及的传感器原型有高速扫描能力，重量不到 1kg，耗电量大约为 5W[113]。除此之外，Alfeeli 等人还展示了一种基于 MEMS 的 μGC，这种仪器的耗能更低，分析用时短，并且具有微型化尺寸。这个设计是基于微毛细管柱的，微型毛细管柱应用了高纵横比的硅蚀刻技术进行加工。这些微加工的毛细管柱在被蚀刻之后即被覆盖上一种特定固定相物质，这样能使不同沸点的 VOC 得以分离[114]。

在传统的一些台式呼吸分析平台设计中，通常会使用预富集装置从复杂的样品之中吸附 VOC，这些富集器由充满了吸附性颗粒的填充管构成。这种设计提供了较大的接触面积以吸附和浓缩痕量化学物质，但同时它也使首尾管口的压力差很大。为了弥补这种压力的损失，另一种设计改用内壁涂满吸附性物质的中空管，并提供有限的吸附面积。Alfeeli 等人为 μGC 设计了微型柱，这样增大了吸附的表面积，提高了富集效率。他们还研究了不同设计和结构的微型柱，以便使得流通量和效率最大化[115]。图 7-9 为不同设计和布局下的微型柱阵列在进行气流分析时的显微照片。

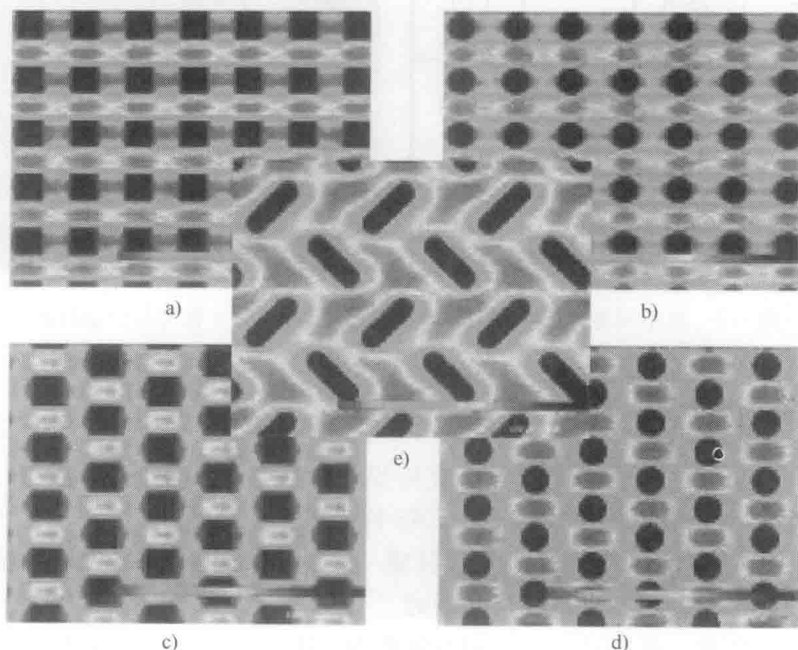
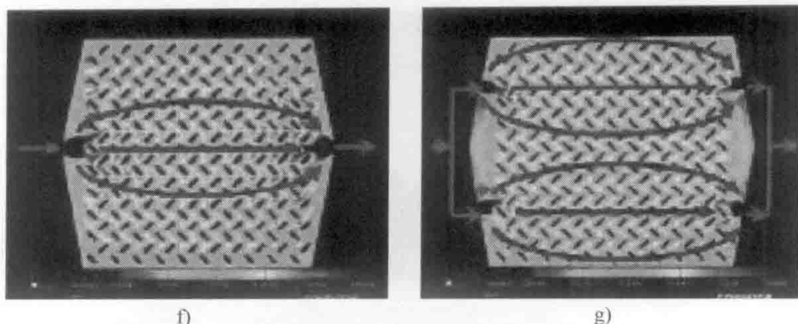


图 7-9 3 种不同的微型柱形状在不同排列方式下用于分析气流流动特性

a）方形柱 b）圆圈形柱 c）交错的方形柱 d）交错的圆圈形柱 e）纵横交错形柱

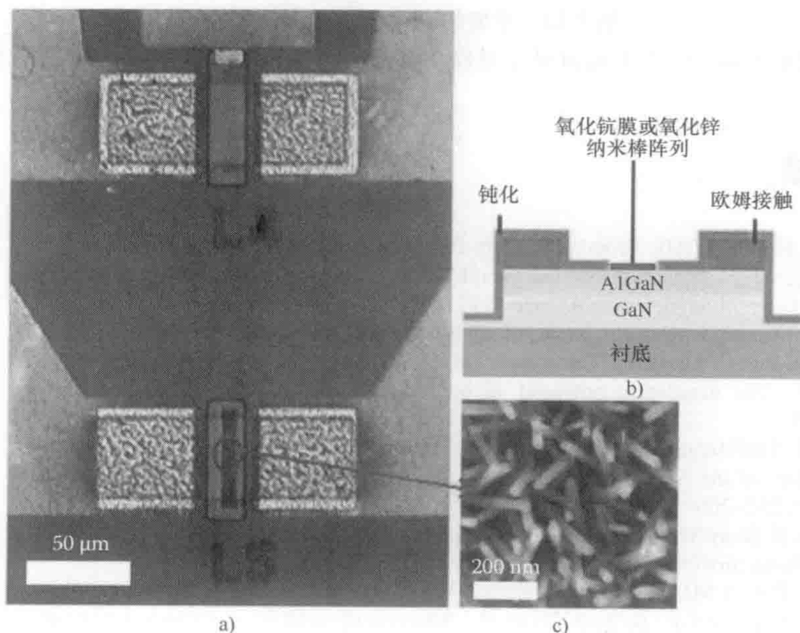
（来自 Alfeeli，B. and Agah，M.，Micro preconcentrator with embedded 3D pillars for breath analysis application，2008 IEEE Sensors，Leece，pp. 736-769 © [2008] IEEE）



f)　　g)

图 7-9　3 种不同的微型柱形状在不同排列方式下用于分析气流流动特性（续）
f）交错的单入口/出口路径　g）交错的多入口/出口路径
（来自 Alfeeli，B. and Agah，M.，Micro preconcentrator with embedded 3D pillars for breath analysis application，2008 IEEE Sensors，Leece，pp. 736-769 © [2008] IEEE）

除了上述讨论的研究，近期还有一些研究把集成的高电子迁移率晶体管（HEMT）pH 传感器和葡萄糖传感器整合到单个芯片上，用来监测呼出气体中糖尿病的生物标志物。图 7-10 展示了无线手持式远程监测装置的设计[116]。



a)　　b)　　c)

图 7-10　a）整合的 pH HEMT 传感器（顶部）和葡萄糖 HEMT 传感器（底部）。b）pH HEMT 传感器。c）氧化锌扫描电镜图像和位置（来自 Chu，B. H. et al.，IEEE Sens. J.，10（1），64 © [2010] IEEE）

另外一个有意思的研究是将 DNA 固定在纳米传感器上进行呼吸分析。这项研究使用了人工生物嗅觉系统，并将其实现在了一个固相装置上。单股 DNA 涂层的半导体碳

纳米管被用于人体呼吸中 VOC 的气味检测以及化学分析（见图 7-11）[117]。

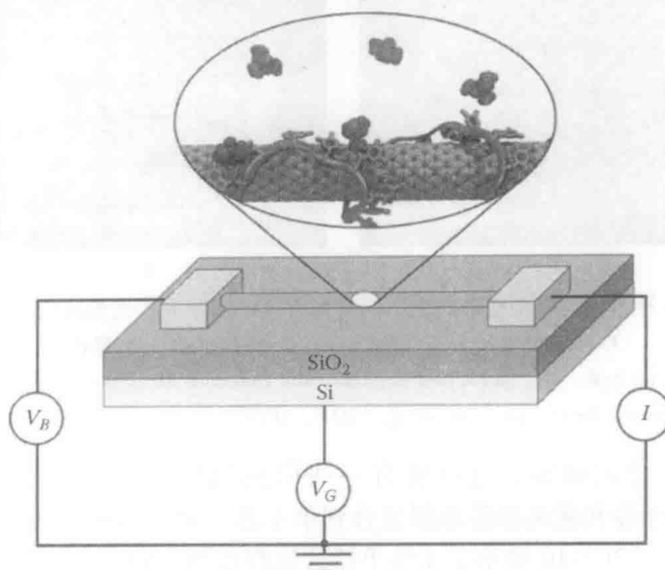


图 7-11 单股的 DNA 半导体碳纳米管

（来自 Johnson，A. T. C. et al.，IEEE Sens. J.，10（1），159 © [2010] IEEE）

参考文献

1. Pauling L, Robinson AB, Teranish R, Cary P: Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas–liquid partition chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971, 68(10):2374–2376.
2. Cao WQ, Duan YX: Current status of methods and techniques for breath analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 2007, 37(1):3–13.
3. Manolis A: The diagnostic potential of breath analysis. *Clinical Chemistry* 1983, 29(1):5–15.
4. Whittle CL, Fakharzadeh S, Eades J, Preti G: Human breath odors and their use in diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Malamud D, Niedbala RS, eds., 2007, 1098:252–266.
5. Buszewski B, Kesy M, Ligor T, Amann A: Human exhaled air analytics: Biomarkers of diseases. *Biomedical Chromatography* 2007, 21(6):553–566.
6. Davis CE, Bogan MJ, Sankaran S, Molina MA, Loyola BR, Zhao WX, Benner WH, Schivo M, Farquar GR, Kenyon NJ et al.: Analysis of volatile and non-volatile biomarkers in human breath using differential mobility spectrometry (DMS). *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):114–122.
7. Molina MA, Zhao W, Sankaran S, Schivo M, Kenyon NJ, Davis CE: Design-of-experiment optimization of exhaled breath condensate analysis using a miniature differential mobility spectrometer (DMS). *Analytica Chimica Acta* 2008, 628(2):155–161.
8. Di Francesco F, Fuoco R, Trivella MG, Ceccarini A: Breath analysis: Trends in techniques and clinical applications. *Microchemical Journal* 2005, 79(1–2):405–410.

9. Brooks WM, Lash H, Kettle AJ, Epton MJ: Optimising hydrogen peroxide measurement in exhaled breath condensate. *Redox Report* 2006, 11(2):78–84.
10. Vaughan J, Ngamtrakulpanit L, Pajewski TN, Turner R, Nguyen TA, Smith A, Urban P, Hom S, Gaston B, Hunt J: Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. *European Respiratory Journal* 2003, 22(6):889–894.
11. Kharitonov SA, Barnes PJ: Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002, 7(1):1–32.
12. Phillips M, Cataneo RN, Cummin ARC, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, Maxfield RA, Rom WN: Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003, 123(6):2115–2123.
13. Zeidler MR, Kleerup EC, Tashkin DP: Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2004, 10(1):31–36.
14. Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA: Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma—A new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004, 125(6):2005–2010.
15. Novak BJ, Blake DR, Meinardi S, Rowland FS, Pontello A, Cooper DM, Galassetti PR: Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007, 104(40):15613–15618.
16. Phillips M, Cataneo RN, Condos R, Erickson GAR, Greenberg J, La Bombardi V, Munawar MI, Tietje O: Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath. *Tuberculosis* 2007, 87(1):44–52.
17. Phillips M, Boehmer JP, Cataneo RN, Cheema T, Eisen HJ, Fallon JT, Fisher PE, Gass A, Greenberg J, Kobashigawa J et al.: Heart allograft rejection: Detection with breath alkanes in low levels (the HARDBALL study). *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004, 23(6):701–708.
18. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE: Diagnostic potential of breath analysis—Focus on volatile organic compounds. *Clinica Chimica Acta* 2004, 347(1–2):25–39.
19. Pleil JD: Role of exhaled breath biomarkers in environmental health science. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B: Critical Reviews* 2008, 11(8):613–629.
20. Borrill ZL, Roy K, Singh D: Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *European Respiratory Journal* 2008, 32(2):472–486.
21. Comandini A, Rogliani P, Nunziata A, Cazzola M, Curradi G, Saltini C: Biomarkers of lung damage associated with tobacco smoke in induced sputum. *Respiratory Medicine* 2009, 103(11):1592–1613.
22. Chan HP, Lewis C, Thomas PS: Exhaled breath analysis: Novel approach for early detection of lung cancer. *Lung Cancer* 2009, 63(2):164–168.
23. Hunt J: Exhaled breath condensate: An evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002, 110(1):28–34.
24. Wallace L, Buckley T, Pellizzari E, Gordon S: Breath measurements as volatile organic compound biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 1996, 104:861–869.
25. Amorim LCA, Cardeal ZDL: Breath air analysis and its use as a biomarker in biological monitoring of occupational and environmental exposure to chemical agents. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2007, 853(1–2):1–9.
26. Frank M, Farquar G, Adams K, Bogan M, Martin A, Benner H, Spadaccini C, Steele P, Sankaran S, Loyola B et al.: Modular sampling and analysis techniques for the real-time analysis of human breath. *IEEE Sensors 2007 Conference*, Atlanta, GA, pp. 10–13, 2007.
27. Shnayderman M, Mansfield B, Yip P, Clark HA, Krebs MD, Cohen SJ, Zeskind JE, Ryan ET, Dorkin HL, Callahan MV et al.: Species-specific bacteria identification using differential mobility spectrometry and bioinformatics pattern recognition. *Analytical Chemistry* 2005, 77(18):5930–5937.

28. Esther CR, Jasin HM, Collins LB, Swenberg JA, Boysen G: A mass spectrometric method to simultaneously measure a biomarker and dilution marker in exhaled breath condensate. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2008, 22(5):701–705.
29. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, Alinovi R, Mutti A: Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003, 167(10):1380–1386.
30. Rosias PP, Robroeks CM, Niemarkt HJ, Kester AD, Vernooy JH, Suykerbuyk J, Teunissen J, Heynens J, Hendriks HJ, Jobsis Q et al.: Breath condenser coatings affect measurement of biomarkers in exhaled breath condensate. *European Respiratory Journal* 2006, 28(5):1036–1041.
31. Bloemen K, Lissens G, Desager K, Schoeters G: Determinants of variability of protein content, volume and pH of exhaled breath condensate. *Respiratory Medicine* 2007, 101(6):1331–1337.
32. Loyola BR, Bhushan A, Schivo M, Kenyon NJ, Davis CE: Temperature changes in exhaled breath condensate collection devices affect observed acetone concentrations. *Journal of Breath Research* 2008, 2(3):037005 (037007 pp.).
33. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ: Increased inflammatory markers in the exhaled breath condensate of cigarette smokers. *European Respiratory Journal* 2003, 21(4):589–593.
34. Phillips M: Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath. *Analytical Biochemistry* 1997, 247(2):272–278.
35. Poli D, Carbognani P, Corradi M, Goldoni M, Acampa O, Balbi B, Bianchi L, Rusca M, Mutti A: Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: Cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respiratory Research* 2005, 6:71.
36. Scheepers PTJ, Heussen GAH: Assessing health risk of toxic substances by analysis of body fluids and exhaled air. *Trends in Analytical Chemistry* 2002, 21(3):XI–XIV.
37. Simon MG, Davis CE: Instrumentation and sensors for human breath analysis. In: *Advances in Biomedical Sensing, Measurements, Instrumentation and Systems*, Subhas, C.M. and Animé, L-E., eds., Vol. 55, pp.144–165. Berlin, Germany: Springer, 2010.
38. Agah M, Wise KD: Low-mass PECVD oxynitride gas chromatographic columns. *Journal of Microelectromechanical Systems* 2007, 16(4):853–860.
39. Kolesar ES, Reston RR: Review and summary of a silicon micromachined gas chromatography system. *IEEE Transactions on Components Packaging and Manufacturing Technology Part B: Advanced Packaging* 1998, 21(4):324–328.
40. Agah M, Potkay JA, Lambertus G, Sacks R, Wise KD: High-performance temperature-programmed microfabricated gas chromatography columns. *Journal of Microelectromechanical Systems* 2005, 14(5):1039–1050.
41. Bhushan A, Yemane D, Trudell D, Overton EB, Goettert J: Fabrication of micro-gas chromatograph columns for fast chromatography. *Microsystem Technologies: Micro-and Nanosystems—Information Storage and Processing Systems* 2007, 13(3–4):361–368.
42. Harris DC: *Quantitative Chemical Analysis*, 6th edn. New York: W.H. Freeman and Company, 2003.
43. Pleil JD, Lindstrom AB: Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. *Clinical Chemistry* 1997, 43(5):723–730.
44. Mueller W, Schubert J, Benzing A, Geiger K: Method for analysis of exhaled air by microwave energy desorption coupled with gas chromatography flame ionization detection mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 1998, 716(1–2):27–38.
45. Leone AM, Gustafsson LE, Francis PL, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S: Nitric-oxide is present in exhaled breath in humans—Direct GC-MS confirmation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994, 201(2):883–887.

46. Dyne D, Cocker J, Wilson HK: A novel device for capturing breath samples for solvent analysis. *Science of the Total Environment* 1997, 199(1–2):83–89.
47. Davis CE, Kang JM, Dube CE, Borenstein JT, Nazarov EG, Miller RA, Zapata AM: Spore biomarker detection using a MEMS differential mobility spectrometer. *TRANSDUCERS '03, 12th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Digest of Technical Papers* (*Cat No03TH8664*), Boston, MA, vol.1232|1232 vol.(xl + xxxix + 1938), pp. 1233–1238, 2003.
48. Eiceman GA, Krylov EV, Nazarov EG, Miller RA: Separation of ions from explosives in differential mobility spectrometry by vapor-modified drift gas. *Analytical Chemistry* 2004, 76(17):4937–4944.
49. Eiceman GA, Wang M, Prasad S, Schmidt H, Tadjimukhamedov FK, Lavine BK, Mirjankar N: Pattern recognition analysis of differential mobility spectra with classification by chemical family. *Analytica Chimica Acta* 2006, 579(1):1–10.
50. Krebs MD, Zapata AM, Nazarov EG, Miller RA, Costa IS, Sonenshein AL, Davis CE: Detection of biological and chemical agents using differential mobility spectrometry (DMS) technology. *IEEE Sensors Journal* 2005, 5(4):696–703.
51. Ouyang Z, Cooks RG: Miniature mass spectrometers. *Annual Review of Analytical Chemistry* 2009, 2:187–214.
52. Smith JN, Keil A, Likens J, Noll RJ, Cooks RG: Facility monitoring of toxic industrial compounds in air using an automated, fieldable, miniature mass spectrometer. *Analyst* 2010, 135(5):994–1003.
53. Taylor S, France N: Miniature and micro mass spectrometry for nanoscale sensing applications. *Journal of Physics: Conference Series* 2009, 178:012003.
54. Gao L, Song QY, Patterson GE, Cooks RG, Ouyang Z: Handheld rectilinear ion trap mass spectrometer. *Analytical Chemistry* 2006, 78(17):5994–6002.
55. Strand N, Bhushan A, Schivo M, Kenyon NJ, Davis CE: Chemically polymerized polypyrrole for on-chip concentration of volatile breath metabolites. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2010, 143(2):516–523.
56. Sankaran S, Weixiang Z, Loyola B, Morgan J, Molina M, Shivo M, Rana R, Kenyon N, Davis C: Microfabricated differential mobility spectrometers for breath analysis. *IEEE Sensors 2007 Conference*, October 28–31, 2007, Atlanta, GA, pp. 16–19, 2007.
57. FDA approval notification for Heartsbreath. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/H030004a.pdf, Food and Drug Administration, Silver Spring, Rockville, MD, 2004.
58. FDA approval notification for NIOX breath nitric oxide test system. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/K021133.pdf, Food and Drug Administration, Silver Spring, Rockville, MD, 2003.
59. Landini BE, Bravard ST: Effect of exhalation variables on the current response of an enzymatic breath acetone sensing device. *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):19–24.
60. Mills GA, Walker V: Headspace solid-phase microextraction procedures for gas chromatographic analysis of biological fluids and materials. *Journal of Chromatography A* 2000, 902(1):267–287.
61. Leung TF, Li CY, Yung E, Liu EKH, Lam CWK, Wong GWK: Clinical and technical factors affecting pH and other biomarkers in exhaled breath condensate. *Pediatric Pulmonology* 2006, 41(1):87–94.
62. RTube exhaled breath condensate collector technical specifications. http://www.rtube.com/. Edited by Research R, 2009.
63. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, Gare M, Lin W, Sun F: Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002, 165(5):663–669.
64. Mukhopadhyay R: Dont waste your breath. *Analytical Chemistry* 2004, 76(15):273A–276A.
65. Davis CE, Frank M, Mizaikoff B, Oser H: The future of sensors and instrumentation for human breath analysis. *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):3–6.

66. Corradi M, Goldoni M, Caglieri A, Folesani G, Poli D, Corti M, Mutti A: Collecting exhaled breath condensate (EBC) with two condensers in series: A promising technique for studying the mechanisms of EBC formation, and the volatility of selected biomarkers. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2008, 21(1):35–44.
67. Papineni RS, Rosenthal FS: The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung* 1996, 10(2):105–116.
68. Strand NC, Davis CE: Analytical methods in exhaled breath diagnostics. *Separation Science* 2009, 1(4):20–28.
69. Moin P, Kim J: Numerical investigation of turbulent channel flow. *Journal of Fluid Mechanics* 1982, 118(May):341–377.
70. Ferziger JH: *Numerical Methods for Engineering Applications*, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons, 1998.
71. Burmeister LC: *Convective Heat Transfer*, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons, 1993.
72. Whalley PB: *Boiling, Condensation, and Gas-Liquid Flow*. New York: Oxford University Press, 1987.
73. Siegel R, Sparrow EM, Hallman TM: Steady laminar heat transfer in a circular tube with prescribed wall heat flux. *Applied Scientific Research* 1958, 7(5):386–392.
74. Shah RK, London AL: Thermal boundary conditions and some solutions for laminar duct flow forced-convection. *Journal of Heat Transfer: Transactions of the ASME* 1974, 96(2):159–165.
75. Quaresma JNNC, Cotta RM: Exact-solutions for thermally developing tube flow with variable wall heat-flux. *International Communications in Heat and Mass Transfer* 1994, 21(5):729–742.
76. White FM: *Fluid Mechanics*, 4th edn. New York: McGraw-Hill, 1999.
77. Friedlander SK: *Smoke, Dust, and Haze: Fundamentals of Aerosol Dynamics*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2000.
78. Sirignano WA: *Fluid Dynamics and Transport of Droplets and Sprays*. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1999.
79. Papineni RS, Rosenthal FS: The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung* 1997, 10(2):105–116.
80. Chao CYH, Wan MP, Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Corbett S, Li Y, Xie X et al.: Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *Journal of Aerosol Science* 2009, 40(2):122–133.
81. Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Corbett S, Chao CYH, Li Y, Katoshevski D: Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of Aerosol Science* 2009, 40(3):256–269.
82. Moran MJ, Shapiro HN: *Fundamentals of Engineering Thermodynamics*, 5th edn. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
83. Kays WM, Crawford ME: *Convective Heat and Mass Transfer*, 2nd edn. New York: McGraw-Hill Book Company, 1980.
84. Incropera FP, DeWitt DP: *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*, 4th edn. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 1996.
85. Czebe K, Barta I, Antus B, Valyon M, Horvath I, Kullmann T: Influence of condensing equipment and temperature on exhaled breath condensate pH, total protein and leukotriene concentrations. *Respiratory Medicine* 2008, 102(5):720–725.
86. Goldoni M, Caglieri A, Andreoli R, Poli D, Manini P, Vettori MV, Corradi M, Mutti A: Influence of condensation temperature on selected exhaled breath parameters. *BMC Pulmonary Medicine* 2005, 5:10.

87. Prieto L, Ferrer A, Palop J, Domenech J, Llusar R, Rojas R: Differences in exhaled breath condensate pH measurements between samples obtained with two commercial devices. *Respiratory Medicine* 2007, 101(8):1715–1720.
88. Koczulla AR, Noeske S, Herr C, Dette F, Pinkenburg O, Schmid S, Jorres RA, Vogelmeier C, Bals R: Ambient temperature impacts on pH of exhaled breath condensate. *Respirology* 2010, 15(1):155–159.
89. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Breath AETFE: Exhaled breath condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. *European Respiratory Journal* 2005, 26(3):523–548.
90. Vogelberg C, Kahlert A, Wurfel C, Marx K, Bohm A, Range U, Neurneister V, Leupold W: Exhaled breath condensate nitrite—Methodological problems of sample collection. *Medical Science Monitor* 2008, 14(8):CR416–CR422.
91. Lopez-Cervantes J, Paseiro-Losada P: Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives and Contaminants* 2003, 20(6):596–606.
92. Biedermann-Brem S, Grob K, Fjeldal P: Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: Mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *European Food Research and Technology* 2008, 227(4):1053–1060.
93. de Laurentiis G, Paris D, Melck D, Maniscalco M, Marsico S, Corso G, Motta A, Sofia M: Metabonomic analysis of exhaled breath condensate in adults by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *European Respiratory Journal* 2008, 32(5):1175–1183.
94. Jhung MA, Sunenshine RH, Noble-Wang J, Coffin SE, St John K, Lewis FM, Jensen B, Peterson A, LiPuma J, Arduino MJ et al.: A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen-delivery device among pediatric patients. *Pediatrics* 2007, 119(6):1061–1068.
95. Harrel SK, Molinari J: Aerosols and splatter in dentistry—A brief review of the literature and infection control implications. *Journal of the American Dental Association* 2004, 135(4):429–437.
96. Garland JS, Uhing MR: Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clinics in Perinatology* 2009, 36(1):1–13.
97. Degennes PG: Wetting—Statics and dynamics. *Reviews of Modern Physics* 1985, 57(3):827–863.
98. Cazabat AM: How does a droplet spread? *Contemporary Physics* 1987, 28(4):347–364.
99. Blake TD: The physics of moving wetting lines. *Journal of Colloid and Interface Science* 2006, 299:1–13.
100. Ojha M, Chatterjee A, Mont F, Schubert EF, Wayner PC, Jr., Plawsky JL: The role of solid surface structure on dropwise phase change processes. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 2010, 53(5–6):910–922.
101. Bayer IS, Megaridis CM: Contact angle dynamics in droplets impacting on flat surfaces with different wetting characteristics. *Journal of Fluid Mechanics* 2006, 558:415–449.
102. Kannan R, Sivakumar D: Drop impact on a solid surface comprising micro groove structure. *Complex Systems* 2008, 982:633–638.
103. Kannan R, Sivakumar D: Impact of liquid drops on a rough surface comprising microgrooves. *Experiments in Fluids* 2008, 44(6):927–938.
104. Grest GS, Heine DR, Webb EB: Liquid nanodroplets spreading on chemically patterned surfaces. *Langmuir* 2006, 22(10):4745–4749.
105. Heine DR, Grest GS, Webb EB: Surface wetting of liquid nanodroplets: Droplet-size effects. *Physical Review Letters* 2005, 95(10):107801.
106. Greenwood J, Daming C, Ye L, Hongrui J: Air to liquid sample collection devices using microfluidic gas/liquid interfaces. *2008 IEEE Sensors*, Leece, Italy, pp. 720–723, 2008.
107. Rairigh DJ, Warnell GA, Xu C, Zellers ET, Mason AJ: CMOS baseline tracking and cancellation instrumentation for nanoparticle-coated chemiresistors. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* 2009, 3(5):267–276.

108. Benkstein KD, Raman B, Montgomery CB, Martinez CJ, Semancik S: Microsensors in dynamic backgrounds: Toward real-time breath monitoring. *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):137–144.
109. Semancik S, Cavicchi R: Kinetically controlled chemical sensing using micromachined structures. *Accounts of Chemical Research* 1998, 31(5):279–287.
110. Semancik S, Cavicchi RE, Wheeler MC, Tiffany JE, Poirier GE, Walton RM, Suehle JS, Panchapakesan B, DeVoe DL: Microhotplate platforms for chemical sensor research. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2001, 77(1–2):579–591.
111. Semancik S, Cavicchi RE, Gaitan M, Suehle JS: Temperature-controlled, micromachined, arrays for chemical sensor fabrication and operation. U.S. Patent 5,345,213, 1994.
112. Hunter GW, Dweik RA: Applied breath analysis: An overview of the challenges and opportunities in developing and testing sensor technology for human health monitoring in aerospace and clinical applications. *Journal of Breath Research* 2008, 2(3):037020.
113. Kenda A, Kraft M, Wagner C, Lendl B, Wolter A: MEMS-based spectrometric sensor for the measurement of dissolved CO/sub 2. *2008 IEEE Sensors*, Leece, Italy, pp. 724–727, 2008.
114. Alfeeli B, Ali S, Jain V, Montazami R, Heflin J, Agah M: MEMS-based gas chromatography columns with nano-structured stationary phases. *2008 IEEE Sensors*, Leece, Italy, pp. 728–731, 2008.
115. Alfeeli B, Agah M: Micro preconcentrator with embedded 3D pillars for breath analysis applications. *2008 IEEE Sensors*, Leece, Italy, pp. 736–739, 2008.
116. Chu BH, Kang BS, Chang CY, Ren F, Goh A, Sciullo A, Wu WS, Lin JS, Gila BP, Pearton SJ et al.: Wireless detection system for glucose and pH sensing in exhaled breath condensate using AlGaN/GaN high electron mobility transistors. *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):64–70.
117. Johnson ATC, Khamis SM, Preti G, Kwak J, Gelperin A: DNA-coated nanosensors for breath analysis. *IEEE Sensors Journal* 2010, 10(1):159–166.

第 8 章　临床应用中的固态气体传感器

Giovanni Neri　著
张希　陈星　译

8.1　引言

Patel 曾定义传感器为一类对物理量或化学量响应并将响应量化为可测量信号的设备或系统[1]。最近的 10 年里，检测化学物质的传感器（即化学传感器）在许多领域的应用中都表现出了快速增长的态势（例如工业排放控制、家庭安全、汽车尾气排放控制、环境监测、农业领域以及生物医学领域等）。特别是以气体测量为目标而研制出的固态半导体设备在上述的许多应用领域起到了重要的作用。因此，在过去的几年里，固态气体传感器的研究获得了更多的认可和重视。固态气体传感器能有这么快速的发展，毫无疑问，是由于其在市场上引起越来越多人们的兴趣，同时也应该归功于这些设备能提供令人满意的输出响应和稳定性。经过 R&D 公司几十年的努力，我们每年可以看到上百万个商业化的传感器。

由于传统的气体分析系统过于昂贵，如气相色谱或光学技术，固态气体传感器在其应用领域中则展现出很好的潜力。其工作原理本身就很简单。将传感器放置于待测气体环境后，传感器的敏感材料会与待测物发生反应，从而引起敏感材料物理性质的变化。在气相中的待测物质与传感器敏感材料之间的反应常会转换为一种可测量的电信号，如电导、电容变化或者敏感元件的质量变化。因此，目前的设备主要使用的是基于电化学、电容以及电阻原理的固态气体传感器。

人体呼出气体中的挥发性化学物质的测量（呼吸检测）目前作为一种无创检测疾病的技术，受到了人们更多的重视。该技术特别适合于在健康人群中对先兆病人进行筛查。类似血液和尿液，呼出气体的组成成分也可帮助表征体内的新陈代谢过程。越来越多关于呼吸检测的文献报道了这种替代方法的使用潜力。呼吸分析的理念是基于呼出气体中的挥发性物质的浓度能间接反映其在血液中的浓度这一事实。呼吸气体的组成成分镜像地反映了体内复杂生化过程，而这些成分可能与病人的生理状态、疾病进展或者治疗进度有一定关联。例如，人们已经发现，呼出气体中的乙醇和丙酮与体内的葡萄糖代谢有关，可反映体内血糖水平[2]。呼吸传感器能检测出病人呼出气体中的挥发性有机物，并将其转换为能够测量的物理量。传感器的读数会立即通过软件转换为血糖的测量值，该值应该与传统的血糖测量设备获得的血糖读数非常接近。通过这种方法就能消除病人做血糖检测的需求，帮助糖尿

病患者将血糖水平控制在健康范围内，来提高糖尿病人的生活质量，从而降低与糖尿病相关的并发症的风险和减少治疗费用。这一简单的健康诊断系统的优势在于及时且效果显著。但是呼吸成分定量分析的难度在于呼出气体成分和代谢物的浓度是在 ppb 或 ppm 级别，这对于分析的挑战在于需要现代仪器技术在分子水平上有足够的灵敏度和分辨率。此外，剔除潜在误差的引入也至关重要。比如，需要排除环境空气的干扰，排除其他气体物质对待测物的干扰，如吸烟等。

尽管如此，呼吸分析科学正在快速发展，技术也在不断进步，目前已开发出了一些新的应用领域，并有着向商业化发展的趋势。过去的几十年里主要的突破在于美国食品药品委员会（FDA）批准的基于呼吸的临床测试不断增多。Amann 报道了一些得到 FDA 认证的呼吸测试，包括乙醇（法律强制推行用于酒驾）、氢（碳水化合物的代谢）、一氧化氮（哮喘）、一氧化碳（新生儿黄疸）、幽门螺旋杆菌的感染以及支链烃（心脏移植排斥反应）等[3]。同时呼吸分析也被麻醉科医生常规得用来监测处于麻醉中的病人的呼吸，从而用于校准麻醉药剂量和其他气体的含量水平[4,5]。

尽管呼吸测试很简便，但是在实际应用中仍然有一些技术障碍需要突破。首先，呼吸检测必须对在低于 ppm 浓度级别的标志物十分敏感。第二，呼吸检测必须有足够的特异性来从其他上百种气体中区分出标志物。第三，使环境气体等因素造成的干扰最小化或对周围环境中的目标气体进行适当校正补偿。最后，为确保可靠性和长期稳定性，需要进行定期校准。为了克服上述这些限制，研究出基于固态气体传感器的下一代呼吸分析仪，我们还有许多工作需要完成。

本章着眼于使用固态气体传感器的优势，阐述传感测量的基本工作原理并且讨论了一些实例。尽管这些传感元件结构简单，但是仍然有许多基本问题未能解决，我们还需要在技术和理论上有新的突破，才能在该领域有新的进步。这里将介绍使用小型化、便携式、低成本的固态气体传感器通过呼出气体分析对重大疾病（如糖尿病、肾脏疾病、哮喘等）进行医疗诊断。这些传感器在医疗保健中的应用将会在这里进行深入阐述。

8.2 固态传感器的工作原理

为了能在医疗领域正确使用固态气体传感器，首先必须熟悉相关传感器的原理，然后再应用这些原理来解决实际中的问题。

目前的许多工作着眼于固态气体传感器的研发[6-9]。所有报道过的化学传感器的应用包含了使用不同传感转换机理的专用技术（包括电阻、电化学、电容、光学、声学等）。本节中，我们所介绍的气体传感器使用的转换机理主要基于电气特性的变化，即电阻、电化学以及电容。

8.2.1　电阻式气体传感器

电阻式化学传感器由于其简便、低成本、小尺寸和便于集成在电子设备里的特点而广受关注[10,11]。电阻式传感器制备的简便性也是其广泛使用的主要因素。它们一般是由多孔金属氧化物或者导电聚合物薄膜沉积在有叉指电极的陶瓷或聚合物基底上而形成的（见图 8-1）。

许多参数会影响传感器敏感层的特性（如厚度、孔径的疏密、表面积等）。因此，沉积过程和后续处理必须保证敏感层可靠得沉积在基底上。此外，考虑到传感器的长期稳定性，敏感层在工作时一定不能发生任何重大的结构或形态上变化。

为了在实际使用中更加有效，电阻式气体传感器应该满足以下几个要求：①在周围环境中能检测到低浓度的目标气体（灵敏度）；②在其他气体干扰中区分出目标气体（选择性）；③在短期、中期和长期时间内的响应重复性（稳定性）。此外，为了达到商业化需求，传感器还必须具备价格低廉、低功耗、便于使用、持久耐用和小型化等特点。

20 世纪 70 年代初，Taguchi 首次将基于半导体金属氧化物（MOS）的电阻式传感器进行实际应用[12]。此设备的主要应用在于通过监测室内易燃易爆气体的含量从而对室内安全进行预警。由于 MOS 电阻式传感器检测范围很广，经过 40 多年的发展，MOS 电阻式传感器被应用在许多其他领域[13-18]。例如，在环境检测领域里，MOS 传感器的技术特别适合于新的强制性环保条例，同时它还提供了一种有效的方法来代替虽然精确但是更昂贵更耗时的传统分析技术。

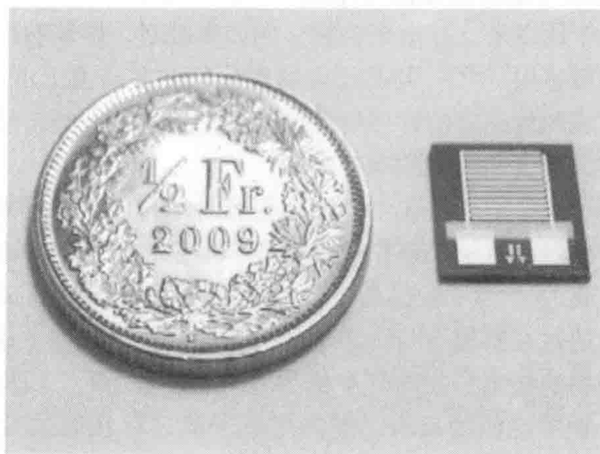


图 8-1　检测糖尿病病人呼吸中丙酮的平面式电阻式传感器的原型

（来自 Swiss Federal Institute of Technology（ZTH），Zurich，Switzerland）

未来基于纳米级传感元件的 MOS 传感器尺寸会更小，并且将会广泛地应用于更多领域。这不仅仅是因为这个技术在经济方面的优势，还因为这个技术的其他技术特点。由于 MOS 传感器能检测到很低浓度的气体（在 ppt ~ ppm 的范围内），这使得它们在生物医学的应用中（如呼吸检测）成为潜在的检测器。在该领域里，被检测的气体物质是由人体中生物化学过程产生的，其浓度也非常小。

最常见的作为 MOS 设备敏感层材料的金属氧化物是二元氧化物，如 SnO_2、ZnO、TiO_2 等。但是，也有三元或者更复杂的氧化物被采用为 MOS 传感器的敏感层材料[19]。金属氧化物敏感层的电子结构、组成成分、价态、酸碱以及氧化还原性质是决定敏感层电气特征的主要特性。在金属氧化层中掺杂金属颗粒是最常见的提高传感器性能的方式。关于金属掺杂方面的介绍可以参见本章参考文献[20]。

MOS 传感器的传感机理依赖于发生在敏感层表面的氧化物与被检测气体之间的反应。关于这一问题的详细描述可以参见其他书目或本章参考文献[21-24]。N 型半导体金属氧化物表面附着的氧起着关键的作用，由于其电子亲和力而捕获自由电子，从而在晶粒边界形成了势垒。这些势垒限制了电子的移动，导致了电阻的增加。当传感器置于有还原性气体的环境中，比如 CO，气体分子附着于表面并与活性氧反应，例如 O^-，表面将会释放自由电子，如下所示：



$$CO + O^- \rightarrow CO_2 + e^-$$

这一过程降低了势垒，导致电子更容易通过，因此降低了电阻。当氧化性气体与敏感层接触反应，比如 NO_2 和臭氧，附着过程会增加表面的电阻。对于 P 型氧化物，结果完全相反，由于气体的结合导致的电子转移会使得空穴减少（检测还原性气体）或者增加（检测氧化性气体）。

自 20 世纪 80 年代以来，导电聚合物，例如聚吡咯、聚苯胺以及其衍生物，被用作气体传感器的敏感层[25,26]。与基于金属氧化物并在高温下工作的传感器相比，由半导体聚合物制成的传感器的许多特性都得到了提升。此类传感器能在低温情况下工作，且拥有高灵敏度和较快的响应时间。

导电聚合物通过化学或者电化学方法能很容易地合成，并且拥有良好的机械特性，这使得气体传感器敏感层的制作变得简便。但是，天然的导电聚合物的电导率相当低（$<10^{-5}Scm^{-1}$）。为了获得高电导率的聚合物，掺杂是必需的。导电聚合物的掺杂含量可以通过在室温下与许多气体的化学反应来改变。这也提供了一种简单的检测目标待测物的技术。气体分子例如 NH_3、NO_2、H_2S 以及其他氧化还原活性气体和导电聚合物层之间的反应，能产生电子的迁移从而改变聚合敏感材料的电阻。

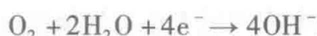
根据上文所述的传感器机理，MOS 和聚合物电阻式传感器都不具备选择性。这类传感器能检测大量有着相同化学结构或特性的不同种类的气体。而这类设备的选择性仍然是一个有待解决的问题。

8.2.2　电化学式气体传感器

电化学式气体传感器能在广阔的应用场合检测绝大多数常见的气态物质和蒸汽，包括 CO、H_2S、乙醇、丙酮、氨气和 SO_2 等[27,28]。这些传感器结构紧凑、低功耗、线性度优越、可重复使用，并且拥有较长的使用寿命，通常可长达 1 ~ 3 年。响应时间，记做 τ_{90}，其含义是达到最终稳定值的 90% 所使用的时间，通常为 30 ~ 60s。根据目标气体的不同，最小的检测下限范围是 0.02 ~ 50ppb。商用电化学式气体传感器有着如下几个共同的特点，它们是由浸泡在同一电解质溶液中的 3 个活跃气体扩散电极组成的，使得离子在工作电极和对电极之间能够有效传输（见图 8-2）。气体通过外部的扩散通孔进入腔体，通孔只允许气体通过而阻挡液体通过。

根据腔体的不同，目标气体在工作电极表面发生氧化或还原反应。比如，O_2 电化学传感器，用于测量 O_2 的分压，是由一个金工作电极和一个对电极组成，并根据下面的反应式进行：

工作电极：



$$O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$$

对电极：



$$2Pb \rightarrow 2Pb^{2+} + 4e^-$$

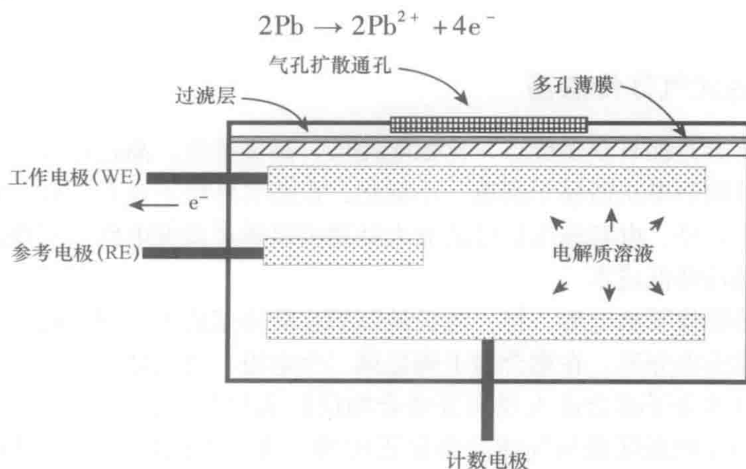


图 8-2　电化学式气体传感器结构示意图

这会改变工作电极和参考电极之间的相对电位。而连接到传感器上的驱动电路使得工作电极和对电极间产生电流以减小这个电势差，测量到的电流正比于 O_2 的分压。

对于目标气体的选择性也十分重要。目标气体的特异性可以通过优化电化学的方式得到，即选择合适的催化剂和电解质或者在腔体内结合过滤器，这些过滤器能对干扰气体分子物理吸附或者与某些干扰气体分子发生化学反应，从而提高对目标气体的特异性。为了进一步减少其他待测物对传感器信号的交叉干扰，可以使用具

有高选择性的生物膜（如酶或者抗原抗体等）固定在传感器表面，许多文献已经报道了这种方法[29]，它能够实现对乙醇、甲醛，甚至是三甲胺、甲硫醇、乙醛等物质的检测。

由于在电化学传感器内多数使用的是酸性电解质，导致传感器对外界环境因素中的温度和湿度非常敏感。为了避免这一现象，最新的电化学技术应用了固态电解质，这一改进使得固态电解质电化学传感器比酸性电解质有了更多优势[30]。固态电解质（如全氟磺酸-聚四氟乙烯共聚物或掺杂的氧化锆）很容易使用，且不需要考虑贮藏存放的问题。这也说明基于此电解质传感器制成的仪器在成本上有很大优势。输出结果对温度和湿度也有很快的校准能力。而产品也因此能确保工作的准确性和稳定性。使用时间能超过5年。这些传感器通常被用于高温环境，这是由于绝大多数固态电解质在室温下电导率很低，不易于使用，而在高温下电子转换反应更快，从而这些传感器在高温下更有优势。

根据使用模式的不同，电化学传感器可分为电位计和电流计。在测电位的模式下，测量信号为电动势，而在测电流的模式下，测量的则是电流值。

在测电流的气体传感器中，在电极处发生气体反应产生电流，往往是在恒定电压情况下测量该电流值。可观察到电流大小与气体浓度呈线性关系。本章参考文献［31］中详细阐述了一种使用高分子固态电解质的电流式气体传感器，能够同时检测 NO 和 O_2。

8.2.3　电容式气体传感器

电容式传感器拥有众多优点，比如能耗低，高灵敏度，高选择性，与气体反应迅速，由于结构简单从而易于制造，小型化，在恶劣环境下也有长时间的稳定性以及高集成度。此外，电容输出信号的放大处理可以通过谐振电路来实现，而简单的信号处理电路可降低成本。

电容传感器像平板电容一样，电极被沉积在载体基底上，例如陶瓷材料。薄的聚合物层则作为电介质，在聚合物上则是第二个电极，且气体分子能透过该层到达聚合物上。气体分子将会进入或离开聚合物层以实现与周围空气中的浓度达到平衡。聚合物的介电强度是与气体含量呈正比的。而介电强度会影响测量电容的大小。图8-3是电容传感器的实物图。

湿度传感器是最常见的电容式气体传感器，现已应用于众多领域[32,33]。除了自动控制车内空气质量，其他典型的应用是建筑仪器、气象仪器以及卫生间的空气调节。电容式湿度传感器有线性度优越、迟滞性低、响应速度快以及较强耐腐蚀性等特点。该类传感器能测量0%~100%的相对湿度，并且能在 −80 ~ +200℃的温度范围内工作。

利用聚合物或者 $BaTiO_3$ 与金属氧化物（如 CaO、La_2O_3、Nd_2O_3）形成的陶瓷混合物或者由不同金属氧化物（如 CaO — In_2O_3）合成的陶瓷混合物被用于制作

CO_2 电容传感器[34,35]。这些复杂氧化物材料的电容特性会根据其表面由气体吸附引起的氧化/还原反应而产生改变。

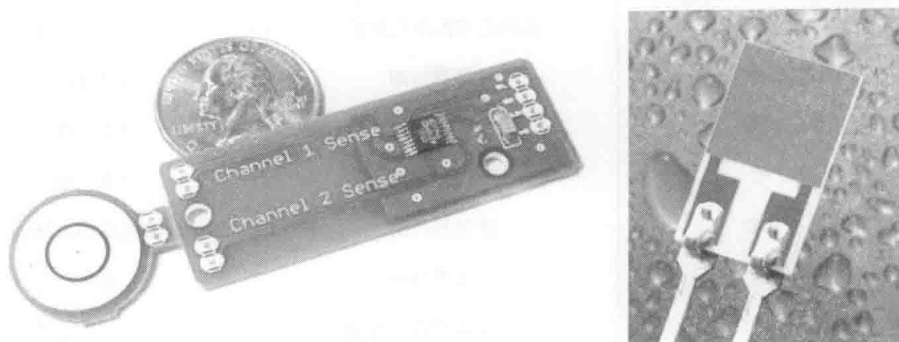


图 8-3　电容传感器（右图显示的是 IST，Las Vegas，NV 生产的电容式湿度传感器）

8.3　基于呼吸分析的临床诊断

在现代医学里，疾病预防得到了越来越多的重视，这是由于人们认识到在这个问题上的投资在未来是很有必要的。一种有效的预防机制依赖于对一些预测特定疾病的标志物的定期检测[36]。因此在最近的几十年里，基于物理、生物医学和分子生物学方法的医学检测和诊断技术正飞速发展。

医学检测技术和诊断方法的主要发展集中于临床诊断中的血液和尿液分析。虽然酶标仪简化了对于这些血液中标志物的分析，但是许多方法仍依赖于实验室仪器和专业人员。目前，可用于临床实验室、医师办公室甚至是患者家庭的更快速的血液测试方式已经推向了市场。这类分析有两个普遍的缺点：①试纸或者试验卡片价格昂贵；②提取血液样本（无论样本量的多少）是有创的。因此目前急切需要一种无创的可靠的疾病标志物的检测方法。

可以预见呼吸分析是一种无创的方法，用于诊断和监测由疾病引起的代谢改变。这是由于肺泡中的空气和肺部血液之间挥发性有机物的迅速交换，从而可以利用这点作为呼吸分析的依据[37]。但是基于呼吸分析的诊断发展缓慢，且还没有广泛应用于临床试验[38]。尽管只有几种呼吸检查被成功用于临床诊断，如诊断幽门螺旋杆菌感染的［$^{13/14}C$］尿素呼吸测试[39]，诊断呼吸道炎症的 NO 呼吸测试[40]，但这些呼吸分析方法在疾病诊断和监测环境污染等方面有着巨大的应用潜力。

上述所说的种种标志物严格对应不同的疾病，包括一氧化氮（NO）对应哮喘、丙酮对应糖尿病、氨对应肾病等[41,42]。表 8-1 列出了一个并不详尽的标志物与其代谢来源以及对应疾病的关系。

表 8-1 呼吸气体中的气体物质与其代谢来源以及相关疾病

物质名称	来源	疾病
丙酮	乙酰乙酸酯基的脱羧	糖尿病，酮症
乙基硫醇	转氨基代谢	肝硬化
乙烷，戊烷	脂质过氧化	氧化应激
异戊二烯	胆固醇合成	氧化应激
羰基硫化物	转氨基代谢	肝功能受损，肺癌
一氧化氮	呼吸道感染	哮喘
一氧化碳	一氧化碳中毒，吸烟	一氧化碳中毒
乙醇	酒精摄入	醉酒
氨	蛋白质代谢	尿毒症，肾功能衰竭

有固态传感器的呼吸检查设备能为这些疾病病理提供一种用户友好且无创的诊断工具。这种分析仪有可能把呼吸分析方法推广到诊所和临时医疗点，而这些地方往往不太可能使用传统的分析技术，如价格昂贵且费时、不适用于常规分析的 GC-MS 等。

8.3.1 呼吸采样

为了能实现呼吸测试，首先必须对病人呼出的气体进行富集。在呼吸的过程中，呼吸气体的组成成分可以分为两个部分。第一部分，包括未能与血液进行气体交换的上呼吸道气体（即死腔气体），这里没有内源性挥发有机物。第二部分的气体是从肺泡里产生的，绝大多数血液中的化学信息存在该部分气体中，而该气体中 CO_2 浓度最高。通过监测呼出气体中 CO_2 的浓度可以区分出呼出气体的两个部分（见图 8-4）。

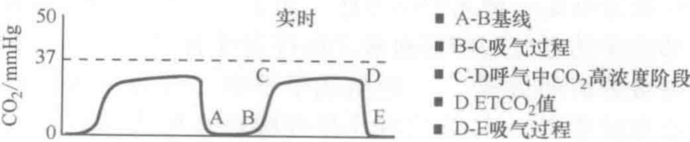


图 8-4 呼出时 CO_2 浓度的图形化显示

采集肺泡呼吸气体可以得到较高浓度的待测物呼出样本，这样能提高数据重复性，同时减少周围空气中干扰物质的影响。肺泡气体中内源性挥发性有机物的浓度比混合有死腔气体的呼出气体样本中的浓度要高出两到三倍，这是因为肺泡气体没有受到死腔气体的稀释。

因此采样是呼吸分析中至关重要的一部分。现已设计出了装有半导体金属氧化物传感器的呼吸分析仪，能自动选择肺泡中气体而排除死腔气体[43]。此外，呼吸采样仪通过监测和保持在一定范围内的呼出气压来实现呼吸采集过程的规范化。基于 CO_2 浓度和呼出气体流量（见图 8-5）能将潮气呼吸中的肺泡气体和死腔气体区别出来。

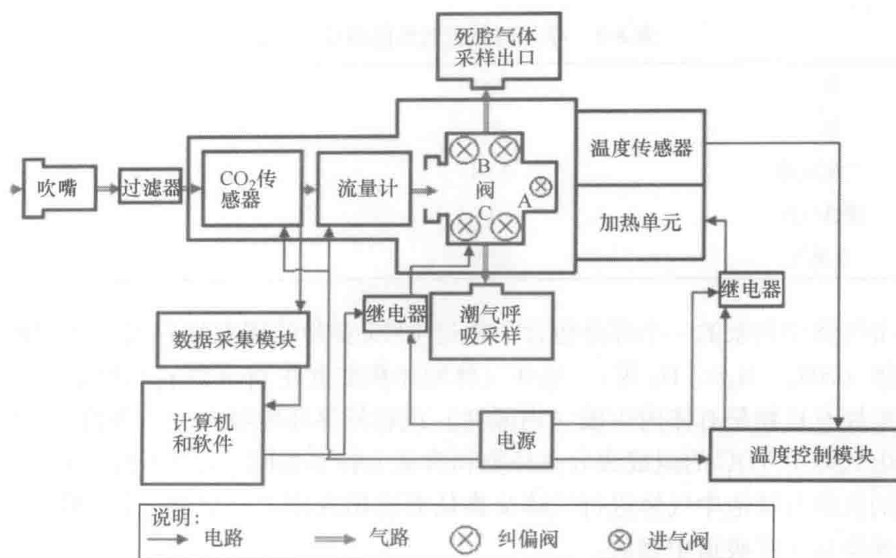


图 8-5　对肺泡中气体进行采样的仪器系统框图

采集到的肺泡中气体能直接送到传感器气室或者在测量前用气袋存储起来。首先，为了实现边呼吸边采样，必须保证采样的过程是规范且可重复的。呼吸流速和气体温度以及气流持续性对固态气体传感器响应的影响都应该细致的检验。传感器对于一些物理参数的响应变化可能是由流体动力学、热量或者反应时间所导致的。这些影响对系统而言非常重要，特别是直接测量呼吸的系统，而不是对采样气袋里气体进行分析的系统。对于非直接测量的系统，气体采集可以使用 Tedlar 或者 Teflon 的袋子。另外的吸附技术，例如薄膜或固相微萃取（SPME），还没有得到广泛的应用。

但是，目前呼吸采样相比于其他临床样本的采集，如血液、尿液、器官以及其他体液而言，还没有得到足够的重视。

现在主要的障碍是缺少完善的采样和测量的标准指南。为了克服采样中潜在的可变性，确保呼吸分析更加可靠，则需要通过对 CO_2 浓度的测量进行内部校正。将呼吸中 CO_2 作为内部标准是解决样本中目标气体变化（包括质量损失，不同人的不同呼出气体背景成分）的一种有效方式[44]。

8.3.2 呼吸气体成分

呼吸气体是由 N_2、O_2、CO_2、H_2O 以及惰性气体混合而成的。表 8-2 给出了与普通空气近似的呼入气体和呼出气体各自的组成成分与含量。在呼出气体中，O_2 含量较少，CO_2 含量较多，同时也充满了水蒸气。

表 8-2 呼入和呼出气体的组成成分

氮气	78	78
氧气	21	17
二氧化碳	0.04	4
惰性气体	1	1
水蒸气	很少	大量

呼出气体中剩余的一小部分包含了超过 1000 多种的挥发性有机物（VOC）和其他气体（NH_3、H_2S、H_2 等）。这些气体的体积浓度在 ppm 到 ppt 之间[45-47]。

挥发性有机物是有体内生成（内源性）或者外界环境吸入（外源性）。人与人之间呼出气体中 VOC 的组成成分在种类和含量上各不相同。呼吸中的 VOC 主要是在肺部的血液与肺泡中气体进行气体交换从而进出人体。一个例外是 NO，它是在呼吸道感染后从呼吸道中释放。

8.3.3 标志物

呼吸分析传感器的主要目标是能长时间持续地监测气体标志物，并根据标志物含量是否超过正常值而判断病人的状况，以及对非正常状态进行预警。Phillips 等人[45]报道了从呼出气体中可以检测到近 3500 种挥发性有机物（VOC）。其中一些将在下文进行介绍。

8.3.3.1 乙醇

呼吸气体中的乙醇来源于生理代谢和外部摄入。内源性产生的乙醇可作为非酒精脂肪肝病人有效的标志物。特别是呼出的乙醇与肝脏脂肪的变性有关[48]。外源性的乙醇可作为酗酒的标志物。当饮入酒精饮料后，酒精在血液和肺泡中的含量建立了一种瞬态平衡关系，这使得通过呼出气体来评估血液中酒精含量变得可行。

8.3.3.2 丙酮

丙酮是一种人体脂肪分解的产物。呼吸中的丙酮被认为是脂肪代谢和饮食规律的标志物，也与因肥胖而引发的体重问题有关[49]。丙酮与 1 型糖尿病有关，健康人的丙酮含量为 300 ~ 900ppb，而糖尿病患者的含量高于 1800ppb。糖尿病患者呼出气体中丙酮含量显著高于健康人，达到 1.25 ~ 2.4ppm，因此可以将 1.25ppm 的丙酮含量作为一个阈值，超过这一阈值可认为病人有极高的可能性患有糖尿病[50]。

8.3.3.3　一氧化碳

一氧化碳（CO）可从呼出气体中迅速检测出来。然而呼出气体中 CO 的含量常常代表内源性气体产物和环境污染的总和。在呼出气体中，CO 的浓度在不抽烟和抽烟人群中分别为 0.4 ~ 0.8ppm 和 2 ~ 20ppm[51]。CO 检测不仅可用于戒烟门诊进行戒烟测试，而且可用于急诊室对 CO 毒性的测试。呼出的 CO 也被认为是很有潜力的一种肺部和系统性感染疾病的标志物，尽管这一结论以及其在临床诊断上的应用还需要进一步的分析和研究。

8.3.3.4　氨和胺

氨气是一种有毒的空气污染物。根据职业安全和健康管理委员会（OSHA）规定，15min 内，允许的最高暴露阈值为 35ppm（TWA）[52]。因此能检测呼吸中氨气的分析仪器能有效地评估与氨接触的工人在工作时的风险。

此外，呼吸中的氨和低级脂肪族胺是肾功能紊乱的重要标志物[53,54]。因此，氨气分析不仅可用作肾病筛查和诊断的工具，并且可以用于实时监测受试者呼出气体中氨气的浓度从而验证血液透析治疗的效率[54]。氨气同时也是能引起胃部感染的幽门螺旋杆菌的副产物。因此，氨也与胃癌甚至肝病有关。

8.3.3.5　一氧化氮

呼出的一氧化氮（eNO）是一种非常重要的生理过程的中间产物。因为它参与了许多人体组织的生理反应。其在呼吸道感染、神经传递、血管调节以及宿主防御机制里都起着重要的作用[55]。临床针对呼出一氧化氮的测量对于无创诊断炎症疾病是很有帮助的[56]。内源性一氧化氮是由 L 型精氨酸与 NO 合成酶作用生成的。

一氧化氮能反应肺部功能情况，如血管和气管平滑肌的情况，同时也是呼吸道感染的中间产物。这使得可快速诊断和监测许多重症疾病的发展过程，如支气管哮喘[57]。该方案使得患有哮喘的病人能在监测自己的病情同时通过呼出气体中一氧化氮的浓度来判断哮喘病发的可能性。这一方法最大的优势在于是无创的，可在成人和儿童患者中重复测量，而不需要考虑气道阻塞。未来的研究需要对婴幼儿患者的 eNO 样本采集方法进行开发。此外，对 eNO 的检测还能给我们提供一种机制来防止类固醇使用过量。

8.3.3.6　羰基硫化物

羰基硫化物（COS）被视为肝脏疾病的标志物[58]。正在进行肺移植的病人，若发生急性排斥反应，能检测到高浓度的 COS[59]。呼出气体中羰基硫化物是由于体内羰基硫化物的氧化代谢过程或者蛋氨酸的不完整代谢产生的。COS 能导致神经系统紊乱，具有神经毒性，能引起混乱、疲劳、易怒和其他异常行为。

8.3.3.7　脂肪烃

直链脂肪烃乙烷和戊烷被认为是自由基诱导的脂质过氧化过程的标志物[60]。呼出气体中该类物质能准确地评估体内外的氧化应激反应。对这一系列的脂肪烃标志物的检测可以实现对癌症的早期诊断[61]。

8.3.3.8 无机气体（H_2S，H_2，H_2O_2）

呼出气体中，口中呼出气里的 H_2S 含量高于鼻中呼出含量，表明 H_2S 主要是在口腔中生成的[62]。H_2S 在呼吸中的浓度通常为 20 ~ 70ppb。许多研究通过精确分析口气中硫化氢及其相关含硫化合物，为疾病状态的检测（特别是肝病）铺平了道路。

氢气呼吸检测展现了一种有效且无创的诊断方法用于观察胃肠道情况[64]。其理论依据是结肠发酵菌产生的氢气扩散到血液中再通过血气交换在呼出气中被方便地定量检测到。正常情况下，H_2 的浓度很低，但是当有发酵底物摄入时，主要是碳水化合物，厌氧细菌会释放出大量的 H_2。

呼出气体冷凝物中的过氧化氢（H_2O_2）可作为呼吸道炎症的标志物。已证实了病人呼出气体中 H_2O_2 含量的上升与肺部炎症疾病有关[65]。此外，需要定期进行血液透析的尿毒症患者，其呼出气体中 H_2O_2 的含量也高于健康人[66]。

8.4 用于临床诊断的气体传感器

由于考虑到应用场合的特殊性，为了满足医学用途，用于呼吸监测的气体传感器有许多特别的要求。这里列出了以下几点：

1）高灵敏度，能检测浓度非常低的气体；

2）高信噪比，能在噪声干扰下得到有用的信息；

3）精确度高，可靠性好；

4）响应时间短；

5）长时间测量时稳定性好，输出稳定。

图 8-6 给出了半导体金属氧化物传感器用作 CO 的呼吸分析仪时的传感特性情况。传感器对低浓度的 CO 有很好的灵敏度，能检测次 ppm 水平下 CO 的浓度，而响应和恢复时间都在几秒内，且基线稳定。

但是，目前较低的时间分辨率仍是需要克服的主要障碍，它阻碍了众多呼吸分析传感器更广泛的使用[67]。在采样过程中，通过在仪器中加入热循环装置进行缓冲可能是一个解决方案。代替单次呼吸测量待测物质浓度，平均多次呼吸的方案也可被采用。通过这种方式，单次呼吸之间被测物质浓度变化所造成的误差会减少，同时吸气中干扰物质的浓度对检测结果的影响也会减少。

呼吸气体传感器能根据工作原理、检测类型以及敏感材料划分为多种大类。这里，采用的是基于标志物的分类方式。这种方式能为每一种标识物比较不同的传感检测技术的特征和性能。但是在这里不能将所有的呼吸传感器都列举出来，所以在下面只将介绍一些具有代表性的例子。

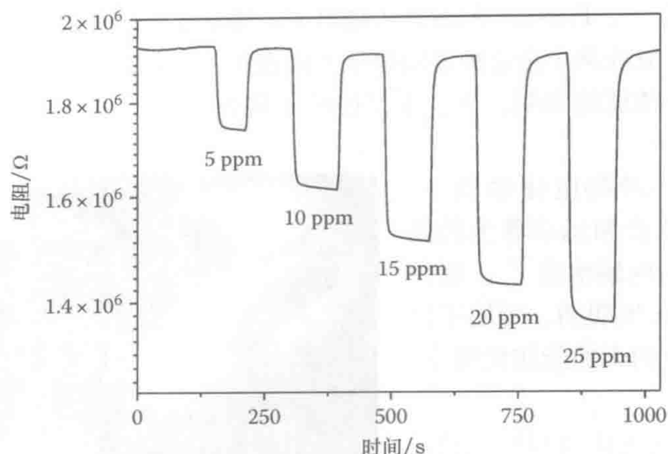


图 8-6　MOS 传感器对于空气中低浓度 CO 的电阻响应曲线

8.4.1　氧气、二氧化碳、湿度传感器

在呼出气体中，氮气、氧气、水蒸气和二氧化碳是主要成分。对于这些成分的监测能补充提供除了特征标志物外的一些重要信息。因此，针对这些气体的检测研制开发出来许多固态传感器。

湿度传感器在排除湿度作为干扰成分和直接用于湿度大小检测中都起到了重要的作用。例如对睡眠呼吸暂停综合症的评估系统。

呼吸中氧气的检测在临床应用上，对于研究代谢水平有着重要的作用[70]。Drager 在市场上推出了一种快速测氧气的传感器（响应时间小于 0.5s），用于测量吸入和呼出气体中氧气的含量，且使用寿命可超过 6 个月。

二氧化碳传感器有众多生物医学上的应用。在辅助呼吸以及气管插管时监测二氧化碳可以用于估计呼末二氧化碳含量，病人呼吸监护，肺功能评价，呼吸治疗控制，诊断并监测呼吸道状况及肺功能[71]。测量二氧化碳浓度的变化的仪器，有时也简称为二氧化碳浓度监测仪，过去的技术主要依赖于笨重且昂贵的非分散红外吸收（NDIR）传感器来检测二氧化碳的浓度。这种技术价格昂贵、结构复杂、体积庞大和其他不利因素限制了二氧化碳浓度监测仪用于特殊环境，如外科病房。因此，价格低廉、简化和集成的二氧化碳监测设备会大幅改善病人的护理水平。

8.4.2　丙酮传感器

糖尿病人呼吸中丙酮的浓度高于健康人群，同时丙酮也与静脉血中的血浆酮和 β-羟丁酸有关[72]。血液中酮含量的增加导致了酮症酸中毒，是一种严重的糖尿病临床状况。因此，呼吸中丙酮是用于有酮症酸中毒风险的糖尿病的监测和无创诊断[73,74]合适的标志物。基于氧化铟的 MOS 传感器在控制酮类摄入的治疗过程上有

不错的应用前景[75]。Pratsinis 的团队研制出了一种基于半导体薄膜的极其灵敏的丙酮检测传感器，它在两个金电极之间掺杂了陶瓷纳米颗粒作为敏感元件。该传感器能检测到 20ppb 浓度的丙酮，这一浓度比糖尿病患者呼出气体中丙酮的浓度要低 90 倍[76]。

目前还有一种酶电化学设备，能够测量适度饮食和运动养生的健康人群呼吸中的丙酮浓度[77]。这种设备是由 Kemeta 发明的，可用于测量正在控制饮食的人的脂肪代谢率，如图 8-7 所示。

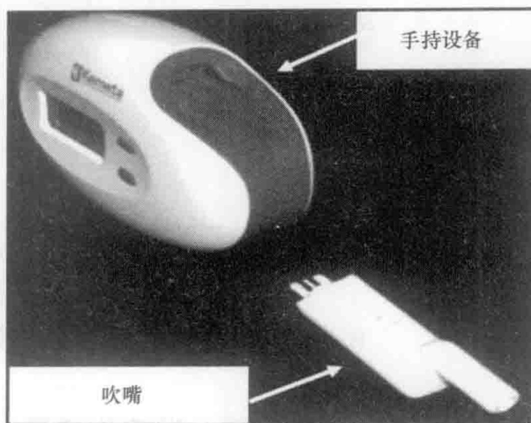


图 8-7 测量呼吸气体中丙酮浓度的酶电化学设备

在存在干扰气体（CO、乙醇、CO_2 和水汽等）的情况下，评估这些传感器对丙酮的响应是需要进一步研究的，用以排除可能的假阳性结果。

8.4.3 一氧化碳传感器

用便携式电化学和半导体传感器可轻易地检测呼吸中浓度范围可达到 ppm 级的 CO。由于其毒性高，CO 传感器主要用于检测环境中 CO 的含量[78]。低浓度的 CO 暴露会对精神造成影响，包括头痛、头晕、恶心和疲劳。如果摄入浓度较高，人的视力将受损，身体的协调能力也将出现影响。这些急性效应是由于碳氧血红蛋白的形成而抑制了红细胞与氧气的结合。当 CO 浓度再增加时，则有可能致命。

当急诊病人出现语无伦次、丧失自我或者无意识时，一台 CO 检测仪器可迅速无创地测量 CO 含量。CO 呼吸测试会给出与碳氧血红蛋白测试结果一致的结果。

8.4.4 乙醇传感器

乙醇设备被广泛用于检测驾驶员是否酒驾[79]。这些呼吸分析仪被设计用于检测驾驶员呼出气体中的乙醇含量，从而减少因酒驾引起的交通事故。红外技术、电化学、燃料电池以及半导体设备等可用于乙醇的测量，在这些技术中，尽管半导体氧化物传感器除了需要经常校正，相比其他传感器而言拥有众多优势，包括低成本、低能耗以及小尺寸。

这些检测设备（见图 8-8）一般都是较准确和可靠的，对是否摄入酒精可提供合理的依据。不过，目前无法排除内在因素的干扰，测量的乙醇含量还不能作为可靠的证据来说明酒驾。

8.4.5 氨气传感器

氨是一种代谢产物存在于呼出气体中。当其浓度变高时，往往与一些肾脏疾病导致的氨基酸降解有关，或者是由胃部幽门螺杆菌的感染导致的[80]。因此，有相当大的兴趣开发用于临床呼吸诊断氨含量的呼吸分析仪。目前，可用于氨检测的固态检测器还没有商品化。现在亟需研究的是如何对氨气传感器进行微型化，同时达到临床应用的要求[81-83]。



图 8-8 商业数字化半导体酒精检测传感器

8.4.6 一氧化氮传感器

自内源性 NO 首次在呼出气体中被发现后[84]，在过去的几年里，许多研究表明 NO 的增加与哮喘有关[85,86]。目前已知的是糖皮质激素能够降低哮喘病人的呼出 NO 的浓度。因此，在评估呼吸道感染以及监测吸入性类固醇药物对哮喘病人的有效性上，测量呼出 NO 浓度是很有用的。

目前商业上有几种基于化学发光的分析仪能在线或者离线测量呼出 NO 的浓度。但是这些设备都比较昂贵而且只适用于实验室环境使用。

City Technology 研发出一种新型 NO 传感器，其拥有更好的灵敏度、重复性、稳定性和响应速度[87]。该传感器还被整合在仪器中用于测量慢性阻塞性肺病患者呼出气体中的 NO 含量。这个传感器能区分呼吸的状态从而避免大量昂贵的采样调控。

由于传感器的设计复杂，这使得不再需要将呼出气体样本控制在某一特定温度和压力下，从而使得仪器的总体成本下降，促使设备的使用领域逐步扩大。

仪器本身需要 10s 即可得到呼出气体中 NO 浓度值。其分辨率高达 10ppb，至少是市场上传感器灵敏度的 20 倍，同时在短暂的湿度变化的情况下拥有很好的稳定性。将来需要研究的是进一步减少仪器的复杂度。

8.4.7 COS 传感器

呼出气体中羰基硫化物含量的显著上升（超过 0.5ppm）表明受试者在肺移植手术后产生急性排斥现象[59]。呼出气体中 COS 的测量本身是无创的，并且在一定程度上可以避免微创手术过程，如肺组织活检。由于该类标识物在呼出气体中的浓度很低，对 COS 传感器的设计制作是极大的挑战。Neri 等人报道一种基于 In_2O_3 的

半导体传感器，对 COS 有很灵敏的响应。COS 和吸附于器件表面的氧进行化学反应形成了附着的硫酸盐（可脱附为二氧化硫），这个化学反应对器件的电阻抗产生影响，从而可以被检测到。

8.4.8 氢传感器

测量氢传感器可用于对厌食症人群的临床医学诊断。测试过程简单且无创，并且禁食的时间也很短（通常为 8 ~ 12h）。无论简单还是复杂的碳水化合物的摄入，如土豆淀粉，都会导致呼出气体中氢气含量的升高。Bartlett 等人曾研究出了一种测量呼末氢气含量的电化学设备[89]。

氢气呼吸分析仪给出了一种简单的呼出气收集和快速估测氢浓度的方法，相比传统的气相色谱方法，这一方案对糖分摄取量的检测有更好的容错能力，并且更加可靠方便。

8.5 新的发展趋势和应用

近几年来，根据家庭护理应用的需求，医疗技术发生了显著的变化，从传统的大体积、效果差的仪器逐步转向新型便携式设备。在这方面，固态气体传感器的引入，并将其作为呼吸分析仪的检测器，为开发简便的可用于呼出气中化学信息诊断的新工具提供了新的机遇。

然而，尽管相比实验室分析技术有巨大的发展潜力，但这种技术仍然有许多问题有待解决。主要的限制在于传感器之间的重复性和对复杂物质的选择性。事实上，除少数情况，这些传感器的选择性都较差。这些设备没有对被测样品进行分离，从而不能将有限且特定的分子区别出来，但是能检测大量有时甚至不知道种类的不同挥发性有机化合物。非选择性传感器阵列，集成后类似于人类的嗅觉，可用于克服上述的困难[90,91]。

使用柔性器件的新型气体传感器的研究方向是质量轻、更坚固、成本更低（见图 8-9）。柔性在一些应用中是基础需求，传感器系统能适用于曲面环境或者多次弯折情况。例如，柔性传感器可用于食品领域，

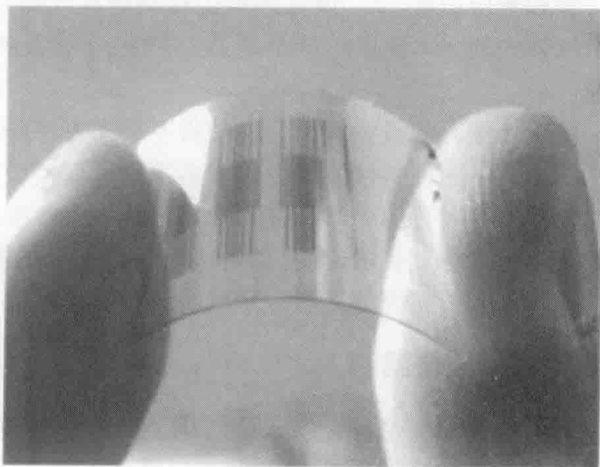


图 8-9 印制在柔性基底上的传感器电路
（来自 Stanford 大学，Palo Alto，CA）

可用来检测包装袋附近或者食物表面的有机化合物浓度。同样，柔性传感器系统可用于医学领域，用于智能膏药来检测皮肤病理或者用于一次性的血液分析[92]。

电阻和电容气体传感器目前发展趋势是基底采用塑料等材料[93]。除了可以获得响应输出外，设备的可靠性或者机械强度，以及封装等，都必须经过特殊处理以实现低成本低功耗的无线应用。在将来，这些传感器将实现无线化，并能实时处理检测的数据[94]。

纳米技术被认为在未来的几年里对传感器技术会有重大影响，这是因为它可以进一步的小型化设备。新型纳米传感器和它们在疾病诊断上的潜力会从根本上改变健康保健领域。例如，Nanomix 公司（Emeryville，CA）生产的二氧化碳传感器使用了涂覆聚乙烯-亚胺的纳米管道，用于检测麻醉病人状况，从而对麻醉给药进行管理。这个小型低功耗的传感器是第一个可抛弃型的二氧化碳电子传感器，它具有把二氧化碳监护从手术室应用推广到门诊、急诊以及医师办公室的潜力。导电聚合物纳米结（见图 8-10）已经用于研制检测呼吸气体中氨成分的纳米传感器[95]。

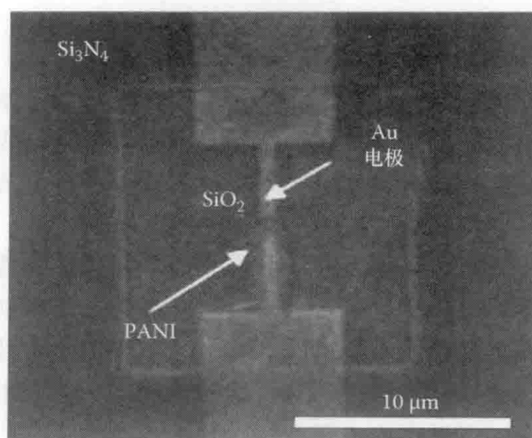


图 8-10　基于纳米导电聚合物通路的 NH_3 传感器的微米结构

（来自 Aguilar，A. D. et al.，IEEE Sens. J.，8，269，2008）

近几年来，集成电路为各种生物医学领域的应用提供了新的解决方案，并成为了这些技术应用于医疗保健领域的新动力。它使得医疗器械更加便宜（可一次性使用）、低能耗、更智能。这包括了传感器的微型化，批量生产，合并信号调理电路用于优化信噪比，以及实现智能算法。基于 CMOS 的集成电路体积越来越小，价格也越来越便宜，这源于半导体工艺尺寸的减小和价格的降低（见图 8-11）。将化学传感器用 CMOS 实现将是一个广泛的研究领域。

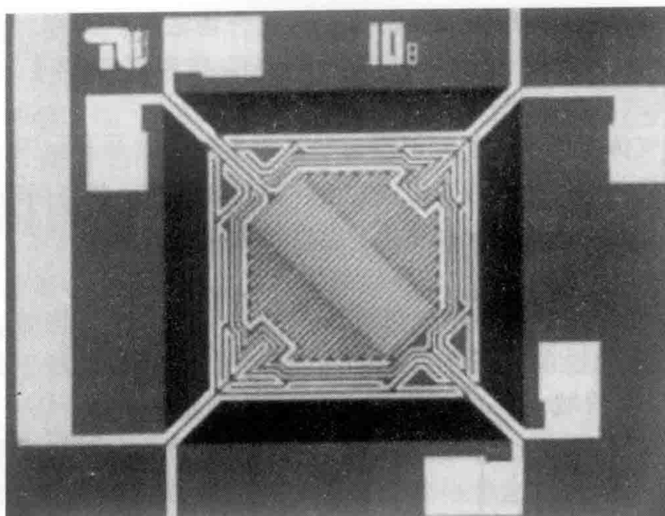


图 8-11 MOS 气体传感器中基于 600nm 的 SiC 薄膜的微加热板

8.6 结论

近年来，人们对提高健康保健和生活质量的社会需求日益增长，而高性能的传感器为各种生物医学领域的应用提供了新的解决方案。因此，成为了这些技术应用于医疗保健领域的新动力，同时也使得医疗器械更加便宜、更节能、更智能，从而为临床诊断和治疗提供新的手段。

但是，目前特定传感器在医学诊断中的实际应用仍然面临着极大的挑战。在过去的几年中，由于各种类型传感器技术的发展，呼吸传感器得到了极大的发展。目前，由于出现了将传感器集成的新技术，它整合了所有传感器及其配用电路，因此目前更侧重于电路集成和系统设计等问题。尽管目前市场上商用化的呼吸式传感器很少，但是由于其快速、灵敏度高、低成本、可同时监测多种气体标志物的特性，新型的基于微电子技术的呼吸传感器拥有光明的前景，其市场价值在不久的将来会有快速增长。

参考文献

1. P. D. Patel, (Bio)sensors for measurement of analytes implicated in food safety: A review, *Trends Anal. Chem*. 21, 96–115 (2002).
2. P. R. Galassetti, B. Novak, D. Nemet, C. R.-Gottron, D. M. Cooper, S. Meinardi, R. Newcomb, F. Zaldivar, D. R. Blake, Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels: An initial report, *Diabetes Technol. Ther*. 7, 115–123 (2005).
3. A. Amann, P. Spanel, D. Smith, Breath analysis: The approach towards clinical applications, *Mini Rev. Med. Chem*. 7, 115–129 (2007).

4. A. Takita, K. Masui, T. Kazama, On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients, *Anesthesiology* 106, 659–664 (2007).
5. C. Hornuss, S. Praun, J. Villinger, A. Dornauer, P. Moehnle, M. Dolch, E. Weninger A. Chouker, C. Feil, J. Briegel, M. Thiel M, G. Schelling, Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia, *Anesthesiology* 106, 665–674 (2007).
6. D.-D. Lee, D.-S. Lee, Environmental gas sensors, *IEEE Sens*. 1, 214–224 (2001).
7. N. Yamazoe, Toward innovations of gas sensor technology, *Sens. Actuators B* 108, 2–14 (2005).
8. D. M. Wilson, S. Hoyt, J. Janata, K. Booksh, L. Obando, Chemical sensors for portable, handheld field instruments, *IEEE Sens. J*. 1, 256–274 (2001).
9. K. Arshak, E. Moore, G. M. Lyons, J. Harris, S. Clifford, A review of gas sensors employed in electronic nose applications, *Sens. Rev*. 24, 181–198 (2004).
10. T. Seiyama, Chemical sensors—Current status and future outlook, in *Chemical Sensor Technology*, T. Seiyama (ed.), Elsevier, Amsterdam, the Netherlands, Vol. 1, pp. 1–13 (1988).
11. B. Hoffheins, Solid state, resistive gas sensors, in *Handbook of Chemical and Biological Sensors*, R. F. Taylor, J. S. Schultz (eds.), Institute of Physics, Philadelphia, PA, pp. 371–398 (1996).
12. N. Taguchi, Gas detecting device, U.S. Patent 3,631,436, December 1971.
13. O. K. Varghese, C. A. Grimes, Metal oxide nanoarchitectures for environmental sensing, *J. Nanosci. Nanotechnol*. 3, 277–293 (2003).
14. C. O. Park, S. A. Akbar, Ceramics for chemical sensing, *J. Mater. Sci*. 38, 4611–4637 (2003).
15. J. Frank, H. Meixner, Sensor system for indoor air monitoring using semiconducting metal oxides and IR-absorption, *Sens. Actuators B* 78, 298–302 (2001).
16. S. Ehrmann, J. Jüngst, J. Goschnick, Automated cooking and frying control using a gas sensor microarray, *Sens. Actuators B* 66, 43–45 (2000).
17. A. Vergara, J. Luis Ramírez, E. Llobet, Reducing power consumption via a discontinuous operation of temperature-modulated micro-hotplate gas sensors: Application to the logistics chain of fruit, *Sens. Actuators B* 129, 311–318 (2008).
18. J. Goschnick, An electronic nose for intelligent consumer products based on a gas analytical gradient microarray, *Microelectron. Eng*. 693, 57–58 (2001).
19. A. Gurlo, N. Bârsan, U. Weimar, Gas sensors based on semiconducting metal oxides, in *Metal Oxides: Chemistry and Applications*, J. L. G. Fierro (ed.), CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 683–738 (2006).
20. G. Neri, Metal doping in semiconductor metal oxide gas sensors, in *Encyclopedia of Sensors*, C. A. Grimes, E. C. Dickey, M. V. Pishko (eds.), American Scientific Publishers, Valencia, CA, Vol. 6, pp. 1–14 (2006).
21. A. M. Azad, S. A. Akbar, S. G. Mhaisalkar, L. D. Birkefeld, K. S. Goto, Solid state gas sensors: A review, *J. Electrochem. Soc*. 139, 3690–3704 (1992).
22. N. Barsan, M. Schweizer-Berberich, W. Göpel, Fundamental and practical aspects in the design of nanoscaled SnO_2 gas sensors: A status report, *Fresenius. J. Anal. Chem*. 365, 287–304 (1999).
23. G. Sberveglieri, *Gas Sensors*, Kluwer Academic Publishing, Berlin, Germany (1992).
24. D. E. Williams, Conduction and gas response of semiconductor gas sensors, in *Solid State Gas Sensors*, P. T. Moseley, B. C. Tofield (eds.), Adam Hilger, Bristol, U.K. pp. 71–123 (1987).
25. B. Adhikari, S. Majumdar, Polymers in sensor applications, *Prog. Polym. Sci*. 29, 699–766 (2004).
26. U. Lange, N. V. Roznyatouskaya, V. M. Mirsky, Conducting polymers in chemical sensors and arrays, *Anal. Chim. Acta* 614, 1–26 (2008).

27. U. Guth, W. Vonau, J. Zosel, Recent developments in electrochemical sensor application and technology—A review, *Meas. Sci. Technol*. 20, 042002 (2009).
28. R. Knake, P. Jacquinot, A. W. E. Hodgson, P. C. Hauser, Amperometric sensing in the gas-phase, *Anal. Chim. Acta* 549, 1–9 (2005).
29. S. Achmann, M. Hämmerle, R. Moos, Amperometric enzyme-based biosensor for direct detection of formaldehyde in the gas phase: Dependence on electrolyte composition, *Electroanalysis* 20, 410–417 (2008).
30. C. O. Park, J. W. Fergus, N. Miura, J. Park, A. Choi, Solid-state electrochemical gas sensors, *Ionics* 15, 261–284 (2009).
31. J. R Stetter, J. Li, Amperometric gas sensors—A review, *Chem. Rev*. 108, 352–366 (2008).
32. W. Chen, X. Liu, C. Suo, Z. Zhang, Z. Zhao, A capacitive humidity sensor based on multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs), *Sensors* 9, 7431–7444 (2009).
33. E. Zampetti, S. Pantalei, A. Pecora, A. Valletta, L. Maiolo, A. Minotti, A. Macagnano, G. Fortunato, A. Bearzotti, Design and optimization of an ultra thin flexible capacitive humidity sensor, *Sens. Actuators B* 143, 302–307 (2009).
34. T. Isihara, K. Kometani, Y. Mizuhara, Y. Takita, Capacitive type gas sensor for the selective detection of carbon dioxide, *Sens. Actuators B* 13–14, 470–472 (1993).
35. P. L. Kebabian, A. Freedman, Fluoropolymer-based capacitive carbon dioxide sensor, *Meas. Sci. Technol*. 17, 703–710 (2006).
36. W. Cao, Y. Duan, Breath analysis: Potential for clinical diagnosis and exposure assessment, *Clin. Chem*. 52, 800–811 (2006).
37. W. Miekisch, J. K. Schubert, G. F. E. N.-Schomburg, Diagnostic potential of breath analysis; focus on volatile organic compounds, *Clin. Chim. Acta* 347, 25–39 (2004).
38. A. Amann, A. Schmid, S. S.-Burgi, S. Telser, H. Hinterhuber, Breath analysis for medical diagnosis and therapeutic monitoring, *Spectrosc. Eur*. 17, 18–20 (2005).
39. J. P. Gisbert, J. M. Pajares, ^{13}C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—A critical review, *Aliment. Pharmacol. Ther*. 20, 1001–1017 (2004).
40. S. M. Stick, Non-invasive monitoring of airway inflammation, *Med. J. Aust*. 177, S59–S60 (2002).
41. B. Buszewski, M. Kęsy, T. Ligor, A. Amann, Human exhaled air analytics: Biomarkers of diseases, *Biomed. Chromatogr*. 21, 553–566 (2007).
42. N. Marczin, S. A. Kharitonov, M. H. Yacoub, P. J. Barnes (eds.), *Disease Markers in Exhaled Breath*, Marcel Dekker, New York (2002).
43. F. Di Francesco, C. Loccioni, M. Fioravanti, A. Russo, G. Pioggia, M. Ferro, I. Roehrer, S. Tabucchi, M. Onor, Implementation of Fowler's method for end-tidal air sampling, *J. Breath Res*. 2, 037009 (2008).
44. W. Ma, X. Liu, J. Pawliszyn, Analysis of human breath with micro extraction techniques and continuous monitoring of carbon dioxide concentration, *Anal. Bioanal. Chem*. 385, 1398–1408 (2006).
45. M. Phillips, J. Herrera, S. Krishnan, M. Zain, J. Greenberg, R. Cataneo, Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans, *J. Chromatogr. B* 729, 75–88 (1999).
46. J. K. Schubert, W. Miekisch, K. Geiger, G. F. N.-Schomburg, Breath analysis in critically ill patients: Potential and limitations, *Expert Rev. Mol. Diagn*. 4, 619–629 (2004).
47. R. Mukhopadhyay, Don't waste your breath. Researchers are developing breath tests for diagnosing diseases, but how well do they work? *Anal. Chem*. 76, 273A–276A (2004).
48. S. F. Solga, A. Alkhuraishe, K. Cope, A. Tabesh, J. M. Clark, M. Torbenson, P. Schwartz, T. Magnuson, A. M. Diehl, T. H. Risby, Breath biomarkers and non-alcoholic fatty liver disease: Preliminary observations, *Biomarkers* 11, 174–183 (2006).

49. S. K. Kundu, J. A. Bruzek, R. Nair, A. M. Judilla, Breath acetone analyzer: Diagnostic tool to monitor dietary fat loss, *Clin. Chem*. 39, 87–92 (1993).
50. A. P. Briggs, The management of diabetes as controlled by tests of acetone in expired air, *J. Lab. Clin. Med*. 25, 603–609 (1940).
51. T. Dolinay, A. M. K. Choi, S. W. Ryter, Exhaled carbon monoxide: Mechanisms and clinical applications, *Exhaled Biomarkers* 9, 82–95 (2010).
52. Health and Safety Executive, Guidance Note EH40/93, Occupational Exposure Limits 1993, HMSO, London (1993).
53. D. Smith, P. Spanel, The challenge of breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring, *Analyst* 132, 390–396 (2007).
54. L. R. Narasimhan, W. Goodman, C. Kumar, N. Patel, Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis, *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A*. 98, 4617–4621 (2001).
55. M. Bernaraggi, G. Cremona, Measurement of exhaled nitric oxide in humans and animals, *Pulm. Pharmacol. Ther*. 12, 331–352 (1999).
56. S. A. Kharitonov, P. J. Barnes, Clinical aspects of exhaled nitric oxide, *Eur. Respir. J*. 16, 781–792 (2000).
57. P. J. Barnes, Nitric oxide and airway disease, *Ann. Med*. 27, 389–393 (1995).
58. S. S. Sehnert, L. Jiang, J. F. Burdick, T. H. Risby, Breath biomarkers for detection of human liver diseases: Preliminary study, *Biomarkers* 7, 174–187 (2002).
59. S. M. Studer, J. B. Orens, I. Rosas, J. A. Krishnan, K. A. Cope, S. Yang, J. V. Conte, P. B. Becker, T. H. Risby, Patterns and significance of exhaled-breath biomarkers in lung transplant recipients with acute allograft rejection, *J. Heart Lung Transplant*. 20, 1158–1166 (2001).
60. C. M. Kneepkens, G. Lepage, C. C. Roy, The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation, *Free Radic. Biol. Med*. 17, 127–160 (1994).
61. A. Amann, M. Ligor, T. Ligor, A. Bajtarevic, C. Ager, M. Pienz, H. Denz, M. Fiegl, W. Hilbe, W. Weiss, P. Lukas, H. Jamnig, M. Hackl, A. Haidenberger, A. Sponring, W. Filipiak, W. Miekisch, J. Schubert, J. Troppmair, B. Buszewski, Analysis of exhaled breath for screening of lung cancer patients, *Mag. Eur. Med. Oncol*. 3, 106–112 (2010).
62. A. Pysanenko, P. Spanel, D. Smith, A study of sulfur-containing compounds in mouth- and nose-exhaled breath and in the oral cavity using selected ion flow tube mass spectrometry, *J. Breath Res*. 2, 046004 (2008).
63. L. Li, P. K. Moore, Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: A breath of not so fresh air? *Trends Pharmacol. Sci*. 29, 84–90 (2008).
64. M. Di Stefano, A. Missanelli, E. Miceli, A. Strocchi, A. G. R. Corazza, Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: Accuracy of new versus conventional criteria, *J. Lab. Clin. Med*. 144, 313–318 (2004).
65. I. Horvath, L. E. Donnelly, A. Kiss, S. A. Kharitonov, S. Lim, K. F. Chung, P. J. Barnes, Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 158, 1042–1046 (1998).
66. J. Rysz, M. Kasielski, J. Apanasiewicz, M. Krol, A. Woznicki, M. Luciak, D. Nowak, Increased hydrogen peroxide in the exhaled breath of uraemic patients unaffected by haemodialysis, *Nephrol. Dial. Transplant*. 19, 158–163 (2004).
67. W. Miekisch, J. K. Schubert, From highly sophisticated analytical techniques to life-saving diagnostics: Technical developments in breath analysis, *Trac-Trends Anal. Chem*. 25, 665–673 (2006).
68. J. B. Grotberg, Respiratory fluid mechanics and transport processes, *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 3, 421–457 (2001).
69. A. Tetelin, C. Pellet, C. Laville, G. N'Kaou, Fast response humidity sensors for a medical microsystem, *Sens. Actuators B* 91, 211–218 (2003).
70. C. S. Burke, J. P. Moore, D. Wencel, B. D. Mac-Craith, Development of a compact optical sensor for real-time, breath-by-breath detection of oxygen, *J. Breath Res*. 2, 37012 (2008).

71. D. R. Hampton, B. S. Krauss, Respiratory analysis with capnography, U.S. Patent 6,648,833, November 2003.
72. M. Phillips, J. Greenberg, Detection of endogenous acetone in normal human breath, *J. Chromatogr*. 422, 235–238 (1987).
73. L. Wang, K. Kalyanasundaram, M. Stanacevic, P. Gouma, Nanosensor device for breath acetone detection, *Sens. Lett*. 8, 709–712 (2010).
74. O. E. Owen, V. E. Trapp, C. L. Skutches, M. A. Mozzoli, R. D. Hoeldtke, G. Boden, G. A. Reichard, Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis, *Diabetes* 31, 242–248 (1982).
75. G. Neri, A. Bonavita, G. Micali, N. Donato, Design and development of a breath acetone MOS sensor for ketogenic diets control, *IEEE Sens. J*. 10, 131–136 (2010).
76. M. Righettoni, A. Tricoli, S. E. Pratsinis, Si-WO_3 sensors for highly selective detection of acetone for easy diagnosis of diabetes by breath analysis, *Anal. Chem*. 82, 3581–3587 (2010).
77. B. E. Landini, S. T. Bravard, Breath acetone concentration measured using a palm-size enzymatic sensor system, *IEEE Sens. J*. 9, 1802–1807 (2009).
78. P. McGeehin, Self-diagnostic gas sensors which differentiate carbon monoxide from interference gases for residential applications, *Sens. Rev*. 16, 37–39 (1996).
79. K. Sakakibara, T. Taguchi, A. Nakashima, T. Wakita, S. Yabu, B. Atsumi, Development of a new breath alcohol detector without mouthpiece to prevent alcohol-impaired driving, *IEEE International Conference on Vehicular Electronics and Safety*, Columbus, OH, pp. 299–302 (2008).
80. S. Davies, P. Spanel, D. Smith, Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure, *Kidney Intern*. 52, 223–228 (1997).
81. G. Neri, G. Micali, A. Bonavita, S. Ipsale, G. Rizzo, M. Niederberger, N. Pinna, Tungsten oxide nanowires-based ammonia gas sensors, *Sens. Lett*. 6, 590–595 (2008).
82. P. Gouma, K. Kalyanasundaram, X. Yun, M. Stanacevic, L. Wang, Chemical sensor and breath analyzer for ammonia detection in exhaled human breath, *IEEE Sens. J*., Special Issue on Breath Analysis, 10, 49–53 (2010).
83. B. P. J. de Lacy Costello, R. J. Ewen, N. M. Ratcliffe, A sensor system for monitoring the simple gases hydrogen, carbon monoxide, hydrogen sulfide, ammonia and ethanol in exhaled breath, *J. Breath Res*. 2, 037011 (2008).
84. L. E. Gustaffson, A. M. Leone, M. G. Persson, N. P. Wikuld, S. Moncada, Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of humans, *Biochem Biophys. Res. Commun*. 181, 852–857 (1991).
85. K. Alving, E. Weitzberg, J. M. Lundberg, Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics, *Eur. Respir. J*. 6, 1268–1270 (1993).
86. S. A. Kharitonov, D. Yates, R. A. Robbins, R. L.-Sinclair, E. Shinebourne, P. J. Barnes, Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients, *Lancet* 343, 133–135 (1994).
87. City Technology Ltd., www.citytech.com (2011).
88. G. Neri, A. Bonavita, S. Ipsale, G. Micali, G. Rizzo, N. Donato, Carbonyl sulphide (COS) monitoring on MOS sensors for biomedical applications, *IEEE Trans. Ind. Electron*. 2776–2781 (2007).
89. K. Bartlett, J. V. Dobson, E. Eastham, A new method for the detection of hydrogen in breath and its application to acquired and inborn sugar malabsorption, *Clin. Chim. Acta* 108, 189–194 (1980).
90. A. Mantini, C. Di Natale, A. Macagnano, R. Paolesse, A. Finazzi-Agrò, A. D'Amico, Biomedical applications of an electronic nose, *Crit. Rev. Biomed. Eng*. 28, 481–485 (2000).
91. F. Röck, N. Barsan, U. Weimar, Electronic nose: Current status and future trends, *Chem. Rev*. 108, 705–725 (2008).
92. F. Axisa, P. M. Schmitt, C. Gehin, G. Delhomme, E. McAdams, A. Dittmar, Flexible technologies and smart clothing for citizen medicine, home healthcare and disease prevention, *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed*. 9, 325–336 (2005).

93. Y. Miyoshi, K. Miyajima, H. Saito, H. Kudo, T. Takeuchi, I. Karube, K. Mitsubayashi, Flexible humidity sensor in a sandwich configuration with a hydrophilic porous membrane, *Sens. Actuators B* 142, 28–32 (2009).
94. H. C. Byung, B. S. Kang, C. Y. Chang, F. Ren, A. Goh, A. Sciullo, W. Wu, J. Lin, B. P. Gila, S. J. Pearton, J. W. Johnson, E. L. Piner, K. J. Linthicum, Wireless detection system for glucose and pH sensing in exhaled breath condensate using AlGaN/GaN high electron mobility transistors, *IEEE Sens. J.* 10, 64–70 (2010).
95. A. D. Aguilar, E. S. Forzani, L. A. Nagahara, I. Amlani, R. Tsui, N. J. Tao, A breath ammonia sensor based on conducting polymer nanojunctions, *IEEE Sens. J.* 8, 269–273 (2008).

第二部分

传感器的医学应用



第 9 章　人体检测生物传感器的最新进展

Yingzi Lin 和 David Schmidt　著
徐宁　王平　译

9.1　引言：传感器和生物传感器

设计传感器是为了获取一般方法难以测量到的信息，通过传感器与被测物之间作用检测到的信息可以反映出被测物的状态。

在日常生活中随处可见传感器的应用。如蒸汽动力装置内的温度传感器和压力传感器提供了装置内过程质量的重要数据，火车上的加速计能检测到轮胎是否发生了形变，驾驶员通过车厢内的传感器能知道汽车的情况。如何用传感器测量人体的身心状况呢？我们能否像检测汽车引擎温度那样，容易地检测到我们身心状况？纵观传感器技术的发展，相关的探索研究很早就已经展开了。这一章将讨论人体检测传感器设计的主要约束条件，一些不同原理的传感器应用及实例，分析如何攻克设计时遇到的挑战。还将介绍随着技术的发展，生物传感器领域取得的激动人心的新的进展。

汽车完美展现了传感器技术的迅速发展和进步成果。如今汽车上提供油耗、速度、转速、电池寿命和引擎温度等信息的传感器已经标准化。传感器开始检测引擎状态以外的更多信息。如目前的倒车影像传感器和雷达，可避免在倒车和停车时发生碰撞。在本章参考文献［2］中，作者设计了避免高速公路碰撞的轨迹决策算法。这要求传感器能检测汽车轨迹和周围汽车位置等环境信息。所以，如果传感器能检测越来越多的车辆状态信息，人类将出现不同的生活状态。相对人体传感器设计而言，工程用传感器的一个优势是可以通过改变汽车的设计以适应更多的新型传感器。人体传感器设计在不能改变器官的条件下适应传感器的设计。这是设计人体传感器时面临的最大挑战。大量事实证明，这个局限性没有影响人体传感器领域的发展。关于这个挑战的具体内容将在后面生物传感器设计时需考虑的主要因素的章节中详细论述。

医学领域是第一个且最大的生物传感器应用领域。拯救生命的需求促进传感器的不断进步。生物传感器将生命特征传输至高性能传感器，实现了手术中对人体任何部位的精确成像[3]（见图 9-1）。然而，这些器件的应用不局限于医学领域。生物传感器可应用在许多实验室中，用以检测除了生命特征外的更多信息。

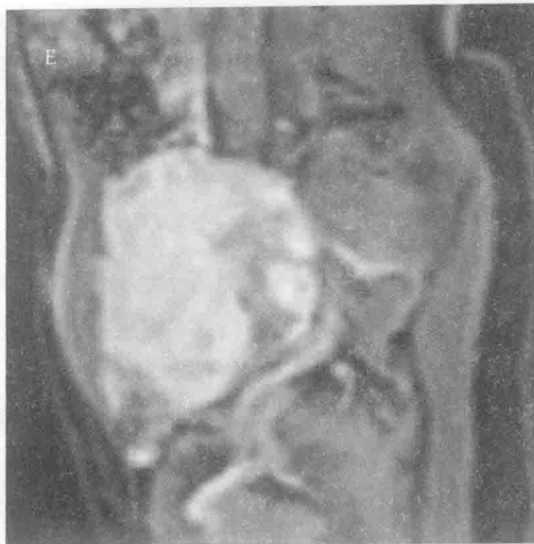


图 9-1　骨盆区域的肿瘤 MRI 影像（引自 Vu 等人的文献[3]）

9.2　设计中要考虑的因素

9.2.1　侵入式传感器和生物相容性

通过仪器或手术进入人体是“有创”的侵入式方法。与汽车用传感器相比，用于人体的传感器的设计必须考虑一系列限制条件。最大的不同点是：设计适合放入人体内的传感器时会遇到许多困难。如果对象是一辆车，这个想法很容易实现：只要在汽车里开辟一个空隙和底座，然后布线。汽车已经拥有蓄电池和车载电脑，所以不需要附加电源和信号分析仪器。然而，目前还不存在有效的放进人体内的电源或电脑，所以必须采用附加电源或信号传输方法。除此之外，进入人体的外来物质通常会受到免疫系统的排斥和攻击。这会对仪器和人体造成危险，导致并发症。侵入式传感器设计伴随的并发症，使设计过程变得非常困难。由于一些生物传感器经验证必须设计成侵入式的，目前已有许多设计团队在面对这些挑战。Guiseppi-Elie 等人的设计就是个很好的例子[4]。该设计不仅讲述了传感器在活体中测量信号的必要性，而且攻克了设计生物相容性传感器时需要战胜的各种挑战。Guiseppi-Elie 等人设计了一个能测量血液中的葡萄糖和乳酸水平的传感器。他们主要解决了两个问题：生物相容的封装及电气配置方法和信号降噪的滤波方法。为了使传感器具有良好的生物相容性，要将仪器封装在生物相容的材料中（Guiseppi-Elie 等人用硅树脂管），同时要维持仪器的功能。在装入活体内的仪器中传送电流，必须避免不经意的漏电以及不必要的电流热效应。Guiseppi-Elie 等人用大的导线和生物相容

电线覆盖层解决了这个问题。血液是体内各个器官的营养物质和废弃物运输的主要载体。这让识别血液中的特定化合物变得很困难。不仅增加了噪声，而且其他的化合物会阻塞化学传感器表面。Guiseppi-Elie 等人设计的过滤层系列材料可以防止化合物造成的假噪声或阻塞传感器[4]，这种复杂的方法成功实现了活体检测。

9.2.2 无创传感器

生物传感器通常不是永久地用于单一被测者上，而是多次用于许多被测者的检测。传感器需要重复使用和拆卸，因而无创传感器变得更加理想。无创传感器必须从可检测的生物信号的外部或者身体的外部有效地收集数据。当设计无创传感器时，必须指出它们需面临的挑战，这些挑战并不比入侵式传感器的挑战小。无创传感器从一定距离收集信号，通常固定在人体的某部位收集信号。这种非直接的传感器在收集数据时可能引入了许多噪声信号。这个噪声是由虚假的信号造成的，这也是非医学传感器领域中很麻烦的问题。为了从原始信号中获取准确的数据，必须对误差信号进行滤波处理，为此我们需要知道误差信号的来源及其变化规律。此外，生物传感器要固定在被试者身上采集数据，故传感器的轻便、不易觉察以及舒适度等要求成为穿戴式生物传感器设计上需要考虑的因素。

9.2.3 穿戴式传感器的特殊要求

在医学领域中，传感器在被试者固定不动或无意识时收集数据。所以，设计生物医学传感器不需要考虑人体的移动或意识状态。而在实验室或日常生活中，被试者的活动会对穿戴的传感器造成影响。如果被试者在检测过程中保持静止状态，那么传感器将最大限度地有效收集相关数据。同时，固定在人体上的传感器应避免对被试者产生干扰。有效达到这一要求的传感器叫做非觉察式传感器。在收集被试者的意识状态的相关数据时，如果被试者觉察到传感器的存在，可能会产生误差信号。同样地，在被测者完成某项任务的过程中，传感器在检测生物信号时不能妨碍被测者行动。这要求固定在被测者身上的传感器必须体积小，重量轻。另外，传感器固定位置也是个重要因素。在不阻碍被测者活动的同时，传感器必须能收集相关的数据。最适合放置传感器的身体部位是非关节区。简单地说，关节之间的部位可作为放置传感器的非觉察区域。Mizuno 等人[5]提供了一个传感器的例子，能非觉察地检测和收集人体行为的数据（见图 9-2）。

9.2.4 信号的噪声

信号噪声在非觉察式传感器中是不可避免的，如果对其没有充分考虑，将会干扰检测结果。实际上许多传感器都能检测某特定人体信号，但我们要对这些传感器进行比较，在噪声和非觉察性之间进行权衡。对比两种不同的呼吸传感器是个很好

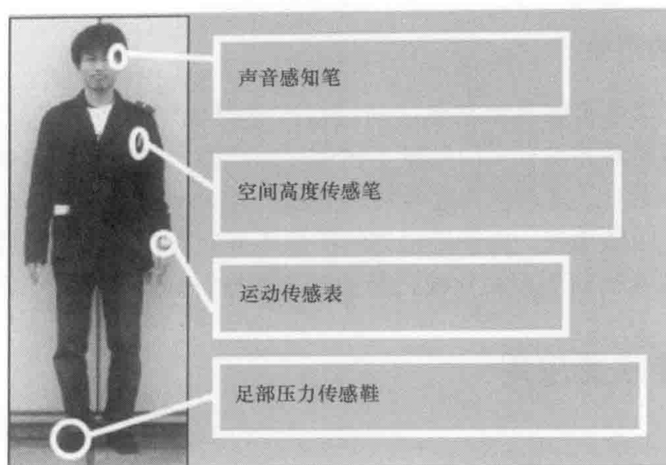


图 9-2 Mizuno 等人使用的隐蔽式传感器安放的位置[5]

的例子。二氧化碳分析仪能用于检测体内呼出 CO_2 的浓度，这种类型的传感器十分精确。CO_2 的浓度值能用于定量分析人的呼吸状况。CO_2 浓度检测的噪声直接来源于环境中其他 CO_2，这种类型的噪声可能来自旁边的人。为了避免此噪声，传感器通常收集直接来自被试者的嘴或鼻子的样品。在本章参考文献［6］中，鼻孔中的气体通过导气管以恒定气流传送到传感器，二氧化碳数据被传输到二氧化碳分析仪中。然而这种类型传感器的准确度也存在不足。插入鼻孔的导气管会影响人体大范围的活动，罩在人体面部的导气管也会分散被测气流。这种方法限定了被试者的呼吸方式。检测从鼻孔到传感器导气管的气流通常要求被试者用嘴吸气，用鼻子呼气，这样才能检测 CO_2 浓度值。这样做不需要很费劲，但是被试者可能会因考虑如何做而分散注意力。另一种呼吸检测方法需要在被试者的身体上固定一个柔性电感传感器，将被试者胸部和腹部的扩张和收缩作为呼吸的检测结果。用户使用这种穿戴式传感器更不易被觉察。将单根捆扎带穿在衣服里面，被测者和其他人很难注意到。相比之下，使用导线代替导管，提供了无线信号传输的可能性。在实际应用中，无线信号传输消除了传感器的移动的限制。但是，这种方法也有不利的因素，因为任何身体移动都可能产生信号噪声，如聊天或大笑时伴随的身体上下弯曲或左右摇晃。聊天或大笑时会影响吸气或呼气的频率，而身体移动通常不会改变呼吸频率。二氧化碳检测传感器不能发现这些“假呼吸”产生的噪声，对被试者的身体进行视觉或动力学分析，能提供去除噪声的足够信息。每种传感器类型都有它们各自的优缺点。传感器的有效性主要依赖于收集数据时被试者的活动。如果被试者坐在原地，集中注意力，二氧化碳传感器的准确性将更高。如果被试者移动或需要和其他人交流，柔性电感传感器的抗干扰性更强。

9.2.5 伪差的产生

加速度计、惯性传感器和其他运动捕捉传感器能用于收集被试者的动力学数据。然而这些传感器并没有专门测量生物信号的功能，只有当其测量的动力学数据用于生物力学分析时，才被认为是生物传感器。Winter[7] 描述了这些传感器必须克服的一个困难，叫做伪差。由于传感器的质量不能忽略，由动量造成的传感器的额外运动（与被试者运动不相关）被记录为动力数据，这就是伪差。

9.3 生物传感器应用

9.3.1 人体运动的识别

9.3.1.1 传感器的固定

如果穿戴式传感器不仅能够检测你的位置，还能检测你在干什么，你觉得如何？有研究致力于穿戴式传感器在人体行为识别的应用。非觉察性是该应用需考虑的一个主要因素。其他研究只需关注被试者的某个特定行为，而这个领域的研究必须对被测者的任何一种活动做好准备，故需要传感器清楚地反映被试者活动的所有自由度。Mizuno 等人[5] 攻克了这个挑战，他们将传感器组合到人们经常穿戴的物体中（见图 9-3）。将压力传感器植入鞋子中，将加速度计和陀螺仪植入手表，是一种隐蔽式测量的好方法。在纽扣衬衣的上口袋插一只笔，不是为了时尚，而是一种隐藏了一种检测空间高度传感器。最后，将话筒固定在眼镜框架上，虽然很容易被发现，但是它不会影响使用者的行动。

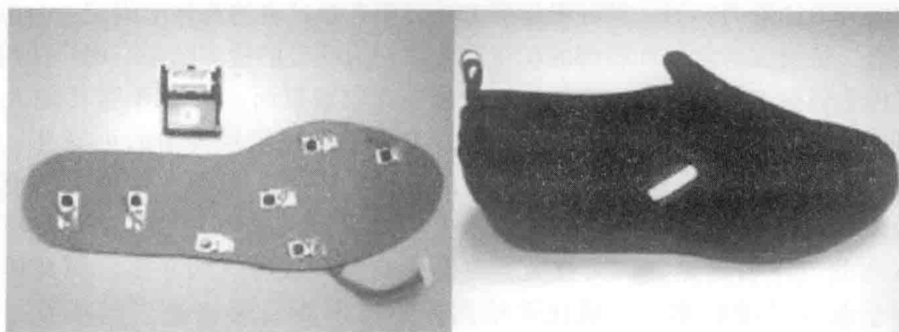


图 9-3 Mizuno 等人使用的压力传感鞋[5]

9.3.1.2 传感器数据通信

我们已完成了在人体上隐蔽地固定传感器的研究。但如果没有成功的信号传输方式，这项研究将变得没有意义。Mizuno 等人[5] 通过蓝牙无线方式将数据传输至

网络，从而解决了这个问题。这种方法的缺点是传感器系统只能在设立蓝牙站的区域内工作。另一方面，使用蓝牙系统的优点是其信号强度和传感器离蓝牙站的距离相关，这个数据信息和网络位置可以用于估计被测者的位置。

9.3.1.3　信号的识别

从信号中正确地识别出人的活动，需要了解该活动的相关知识。例如，通过观察来自鞋子的压力信号可简单地识别出人是否在走路，但是要识别准确，其编程很复杂。此外，检测房屋天花板高度的传感笔采集数据，我们需要预先知道被试者进入的房间高度。Mizuno 等人预先对被试者日常活动进行了观察，从而使行为识别试验的成功率达到 80%，如图 9-4 所示。这项研究能应用于远距离幼托服务，以提高劳动生产率或安防等领域。

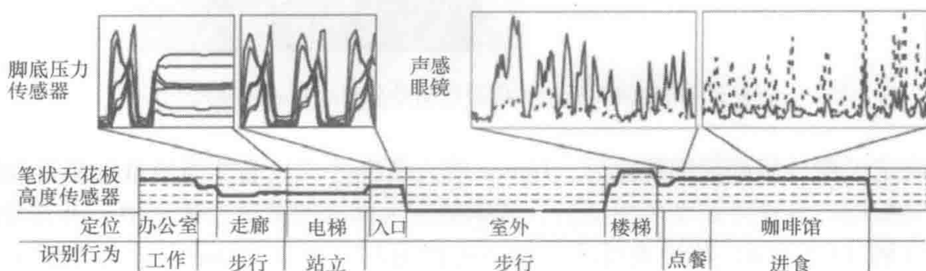


图 9-4　通过信号分析预测行为（来自 Mizuno 等人[5]）

9.3.2　生物力学分析和金标准

生物力学是工程师们很感兴趣的研究热点。采用与计算流体系统压力相同的动力学分析方法，能计算人体内的压力（通常是肌肉骨骼系统）。为了完成这项分析，必须记录被试者的动力学数据。Winter[7] 提出了一种常见的记录方法，包含用于步态分析的复合高速相机。该相机记录了被试者身上的反射标识位置，用来收集位置信息，对位置信息进行处理，能得到人体标记区的速度和加速度值。位置信息结合其他肢体质量的特性等信息，就能得到人体受力分析。然而人体四肢质量无法精确获知。在已知被试者体重的情况下，能够估计其四肢的质量，参见 Winter 提供的表格[7]。

虽然可利用照相机获取精确的位置信息，但使用时所设区域不能存在干扰，且处理时间很长。很多人研究了将穿戴式传感器应用于收集生物力学数据。图 9-5 为 Dunne 等人的研究[8]。在这篇文章中介绍了各种用于收集动力学数据的穿戴式传感器：包括植入柔性材料的应变传感器、压电或压阻弯曲传感器，以及加速度计和惯性传感器的匹配。Dunne 等人[8] 为每种传感器的使用方法提供了丰富的参考文献。本章参考文献［8］探究了人们在计算机前工作时的脊椎位置的检测方法。由于相机和标记系统十分精确，故可用于初步分析和判断最有效地反映脊椎姿势的背部轮廓曲线。

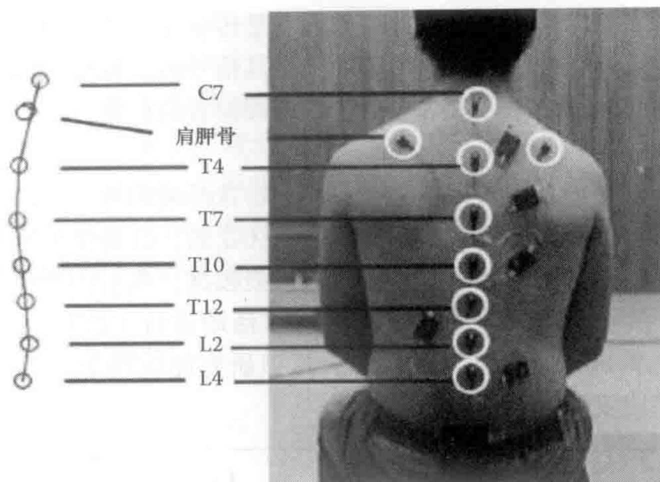


图9-5　用相机和标记系统进行初始分析（Dunne 等人[8]）

确定了最佳背部轮廓线之后，Dunne 等人研究并寻找最准确地重现相机和标记系统的数据的各种弯曲度传感器后，认识到在大部分的被试者测试中，沿着脊椎的一些区域（C7 ~ L4）能准确反映脊椎压力的好坏。最后，Dunne 等人发明了一种穿戴的传感器件，能够在工作场所非觉察地检测脊椎位置。通过将研究结果和“专业分析”的准确度相比较，他们证实妥善设计的传感系统比“专业分析”更准确。如果要将研发的产品推向市场，就必须和“金标准”（工业中公认的方法，例如相机或标记系统）以及专家分析相比较。

穿戴式加速度计和惯性传感器收集的动力学数据，可能存在前面提到的问题——伪差。主要的解决方法是确保传感器牢固地贴紧衣服，预防传感器自身的移动。为了避免这种干扰，传感器需要足够小，并确保紧固地绑到被测者身上。

9.3.3　认知状态分析

自主神经系统（Autonomic nervous system，ANS）的解剖和生理学研究发现，情感状态直接影响自主神经系统的功能。自主神经系统支配整个体内的器官。本章参考文献［9］中将自主神经系统分成两部分，即交感神经系统（触发应激或自我保护反应）和副交感神经系统（触发休息或消化反应）。副交感神经系统触发器官的反应基本是将能量转移给消化系统，而交感神经系统将能量转移到骨骼肌，产生“应激或自我保护”反应。这是人体系统维持稳态的一种机制。Krassioukou 和 Weaver[9]列举了受自主神经支配的器官及其两个系统触发时的反应。

两个神经束支的激活和抑制不能用线性方法来描述。在介绍之前，对自主神经系统中“激活”和“抑制”两个术语的用法要有明确的认识。两个神经束支通常以一定频率传送信号，也就是说，它们不停地发送信号。术语“激活”用于描述

信号频率增加的事件，而“抑制”用于描述信号频率的减少。虽然一个神经束支激活而另一个神经束支抑制是很常见的，但这是交互作用。一个神经束支的激活不需要另一神经束支的抑制。也有一些共同激活或共抑制的例子。两神经束支相互独立意味着自主活动不能由单一的神经元描述。每一个束支需要一个神经元，完全的独立性意味着这些神经元之间相互正交。这些神经元建立的二维空间（见图 9-6）是对自主活动的一种恰当的描述方式。Berntson 等人对自主神经系统用二维空间进行了定义，交感和副交感神经系统可以看做是相互正交的坐标轴[10]。

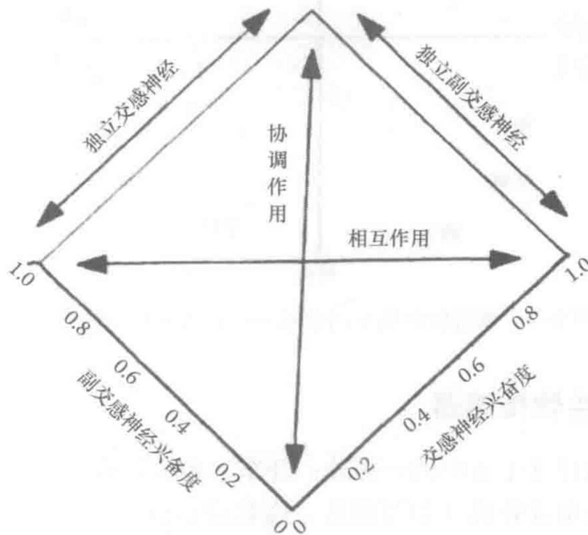


图 9-6　自主神经的两维空间表示：交感神经和副交感神经

自主神经系统是为了使全身维持稳态，那么它是怎么知道何时触发“休息和消化”状态和“应激或自我保护”状态呢？这是由情绪和自主神经系统共同作用的。众所周知，恐惧会让人们脸色苍白，心跳加速。这是人体对恐惧的反应，随时准备“应击或自我保护”。心率增加使血液更快地将氧气运输至器官。脸色苍白是因为身体大部分血管收缩。而骨骼肌的血管舒张，能增加肌肉的性能，为体力活动做准备。这证明情绪能控制或至少能影响交感和副交感神经调控之间的平衡。由此很容易联想，通过监测受自主神经系统调控的器官的生理状态，将能检测人的意识状态。所以不同的情绪状态能对自主神经产生不同的影响，转而影响了受神经调控的器官。如果通过研究能刻画出完整的人类情绪反应图谱，那么自主神经系统将成为人类意识状态的可靠且有意识的被动表达方式（见图 9-7）。Lisetti 和 Nasoz[11] 提供了一张粗略的列表，包括各种研究、使用的启发式方法和识别意识状态所需检测的生物信号。几乎所有研究实验都采用无创模式，也就是只能收集到身体表面的信号。这些信号包括心血管、呼吸活动、皮肤阻抗、体温和其他信号。将收集的数据和被试者的主观反应相比较，从而画出情绪及其相关反应的图谱。如前面所述，来

自这些传感器的信号噪声可能产生虚假误差信号。将不同种类的传感器进行对比实验，可以识别信号来源，有助于去除虚假信号。



图 9-7 情绪的两维空间表示——心理效价和激励

9.3.4 人机交互生物传感器

人机交互是我们日常生活中的一部分：开车上班，用蜂窝设备通信和娱乐，我们做每件事几乎都要用计算机（如写报告、强化设计或计算等）。接口技术发展到现在，大多数研究致力于将信息如何从机器有效地传输到用户。机器能够立即为用户提供足够的数据，为用户完成预期任务（如写文字，在公路上变更车道）。同时同步地监测机器状态信息，这让用户在使用中能保持机器正确运行。而用户和机器沟通的唯一方式是通过已设计的接口（键盘、方向盘、鼠标和触摸屏）。现在没有人机通信的等效模型。Picard 等人[12]将人际沟通和人机交互相比较。人际沟通中，如果其中一人烦恼或不舒服时，另一个人能注意到，并且做出相应的调整。Picard 认为，理想的人机交互应仿效这种模式。建立机器对用户状态的敏感度，可增加两者之间信息流的数量和质量。该交互功能可能创造了一部有认知能力的机器，且能对人类的状态做出反应，创造一个压力更少、安全和多产的工作或交互环境。本章参考文献［13］中从心理学角度研究了如何去评估人机交互时的认知状态（见图 9-8）。Brookhuis 在评估驾驶员的支持系统中，将心率作为测量参数，以评估驾驶员驾驶时精神上的负担。精神负担、用户疲劳及认知状态等因素是评价人机交互接口效果的有效指标。

人机交互不仅被证实有益于生物传感器的应用，而且为实现隐蔽式传感器提供了理想的平台。许多人机交互包括近乎平常的人机接触。一种记录生理信号理想的隐蔽式方法是将生理传感器放在机器表面，能经常与人体接触。Lin[1,14]提供了一

个好的人机交互中“自然接触”生物传感的定义和实例（见图 9-9）。

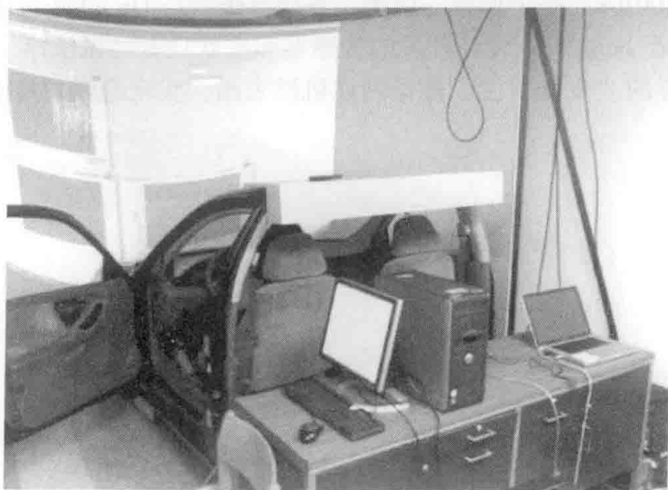


图 9-8　马萨诸塞州波士顿东北大学 Lin 的实验室中的驾驶仿真器

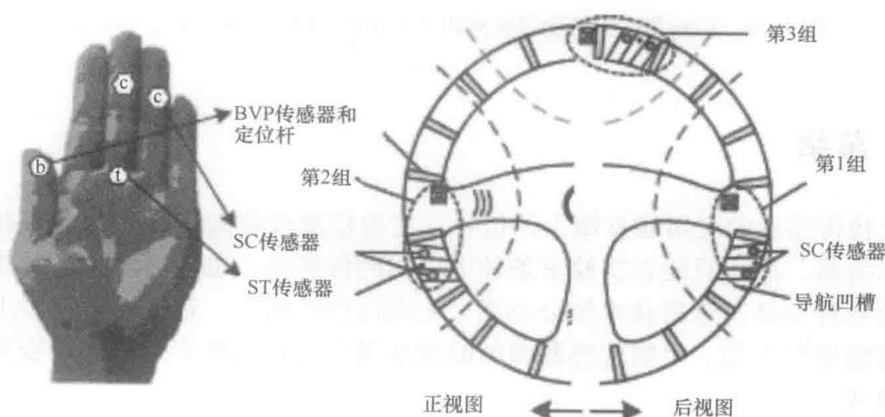


图 9-9　自然接触方式的生理传感设计，来自于 Lin[1]

9.4　MEMS 在生物传感器中的应用

设计家庭传感器和人体交互检测生理信号的仪器遇到了一些挑战。为了准确检测，需要将传感器放置在能和人体接触的地方。接触的地方通常限定在手的表面（有时候可能是手指），因而限制了有效使用的传感器数量和种类。微机电系统（Micro-Electrical Mechanical System，MEMS）器件的制作采用常用于集成电路制作的微加工方法。这个技术能实现微米级尺寸的转换器、电机和传感器制作。微系统设计[15]完整介绍了 MEMS 器件的方法和实例。在本章参考文献［16］中，MEMS

制作技术被用于建立弹性“皮肤”，罩住弹性剪切力传感器（见图9-10）。整个器件的厚度不足100μm。举个形象的例子，平均每张纸是1in的两千分之一厚也就是51μm，这意味着Jiang等人设计开发的传感器和皮肤只有两张纸厚。微米尺度的传感器植在像这样的“皮肤”上，能排列在机器表面，实现隐蔽式传感。

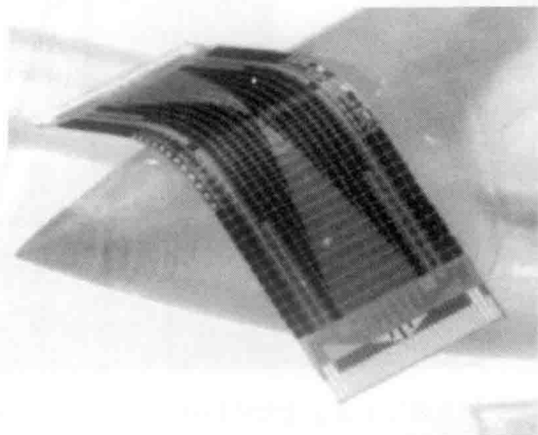


图9-10 Jiang等人设计的弹性剪切力传感器，包裹在一个圆锥物体上

9.5 总结

生物传感器的应用能反馈人体信号，使得检测仪器的设计更加人性化。随着技术发展，原本只能在实验室条件下应用的传感器，也能在日常生活中检测人体的各种参数。这项技术结合心理、生理反应的研究，最终会让世界上每台机器都能理解人类。生物传感器领域的进步最终会将人机交互模式转变为人机合作模式。

致谢

本研究工作由National Science Foundation（NSF）的Sensors and Sensing Systems Program通过CAREER Award支持（Grant#095179）。

参考文献

1. Y. Lin, *Biosensor and Human Behavior Measurement*, Classpak, Copyright@2010 Yingzi Lin, Northeastern University, Boston, MA, Spring 2007–2010.
2. R. Shubert, U. Scheunert, G. Wanielik, Planning feasible vehicle manoeuvres on highways, *IET Intelligent Transport Systems*, 2(3): 211–218, 2008.

3. T. L. Vu et al., Pediatric body MR imaging: Our approach, *Applied Radiology*, 39(4): 8–19, 2010.
4. A. Guiseppi-Elie, S. Brahim, G. Slaughter, K. W. Ward, Design of a subcutaneous implantable biochip for monitoring of glucose and lactate, *IEEE Sensors Journal*, 5(3): 345–355, June 2005.
5. H. Mizuno, H. Nagai, K. Sasaki, H. Hosaka, C. Sugimoto, K. Khalil, S. Tatsuta, Wearable sensor system for human behavior prediction method, Solid-state sensors, Actuators and Microsystems Conference, 2007, *Transducers 2007 International*, 435–438, June 2007.
6. S. D. Kreibig, F. H. Wilhelm, W. T. Roth, J. J. Gross, Cardiovascular, electrodermal, and respiratory response patterns to fear- and sadness- inducing films, *Psychophysiology*, 44: 797–806, 2007.
7. D. A. Winter, Kinematics, in *Biomechanics and Motor Control of Human Movement*, 4th edn., Chapter 3, pp.50–52, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, NJ, 2009.
8. L. E. Dunne, P. Walsh, S. Hermann, B. Smyth, B. Caulfield, Wearable monitoring of seated spinal posture, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2(2): 97–105, June 2008.
9. A. V. Krassioukov, L. C. Weaver, Anatomy of the autonomic nervous system, *Physical Medicine/Rehabilitation-State of the Art Reviews*, 10(1): 1–14, Feb. 1996.
10. G. G. Bernston, J. T. Cacioppa, K. S. Quigley, Autonomic determinism: The modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint, *Psychological Review*, 8(4): 459–487, 1991.
11. C. L. Lisetti, F. Nasoz, Using noninvasive wearable computers to recognize human emotions from physiological signals, *EURASIP Journal on Applied Signal Processing*, 2004: 1672–1687, 2004.
12. R. W. Picard, E. Vyzas, J. Healy, Toward machine emotional intelligence: Analysis of affective physiological state, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 23(10): 1175–1191, Oct. 2001.
13. K. A. Brookhuis, C. J. G. van Driel, T. Hof, B. van Arem, M. Hoedemaeker, Driving with a congestion assistance mental workload and acceptance, *Applied Ergonomics*, 40: 1019–1025, 2008.
14. Y. Lin, Towards a natural contact sensor paradigm for non-intrusive and real-time sensing for bio-signals in human–machine interactions, *IEEE Sensors Journal*., 11: 522–529, 2011.
15. S. D. Senturia, *Microsystem Design*, 1st edn., Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 2001.
16. F. Jiang, Y.-C. Tai, K. Walsh, T. Tsao, G.-B. Lee, C.-M. Ho, A flexible MEMS technology and its first application to shear stress sensor skin, *Proceedings of the IEEE Tenth Annual Workshop on Micro Electro Mechanical Systems, 1997, MEMS'97*, Nagoya Japan, pp. 465–470, California Institute of Technology, Pasadena, CA, 1997.

第 10 章　穿戴式出汗率检测传感器

Pietro Salvo　著
徐宁　王平　译

10.1　引言

近些年，政府和私人科研者对用于生理参数监测的轻便经济型穿戴式传感器有很大的研究兴趣。广阔且持续增长的传感器市场促进了这类器件的发展。根据 2009 年 ABI 出版的调查研究[1]显示，预期到 2014 年，可穿戴无线传感器将超过 4 亿。传感器巨大的发展潜力促使许多人致力于研究能实时远程监测用户且不影响其正常活动的传感器。传感器市场的主要需求（大于 90%）来自于当人们离开医院以及专业治疗康复中心时的医疗保健、康复运动。用户能自行治疗或进行训练，如果紧急情况下需要专家诊断治疗，可通过远程医学监控获得实时帮助。严格地讲，穿戴式传感器意味着它能直接和衣服接触（通过智能纺织基底与人体连接），使用方便，不易觉察，人性化和时尚。这件衣服和传感器需要保持弹性，且便于清洗，同时必须穿着舒服，可以允许用户正常活动，让人们感觉像是穿着一件普通的衣服。

与许多穿戴式系统一样，出汗率检测传感器的设计要求非常复杂。为了检测出汗速率，传感器的敏感层必须接触人的皮肤表面。因此，如何保证皮肤与传感器的良好接触是关键问题之一，包括如何抑制运动情况下引起的干扰信号。由于无创检测方式更受青睐，但对仪器的可靠性、准确性、重复性有更高的要求，因此对系统特性的判断和测试十分必要。出汗这一生理过程潜在地包含了丰富的信息。本章在介绍出汗（如汗液的成分、产生机理及其在人体生理中的应用）后，介绍适合监测出汗率的新技术。最后，将详细介绍如何综合运用这些技术研究衣服中的新型传感器。

10.2　汗液检测

分析生物液体需依靠现代医学。血液中包含很多信息，但是很多疾病诊断需要频繁检测血液，有时需要长时间甚至终身检测。在这些情况下，抽血对病人创伤较大。病人必须去专业实验室或者诊所机构抽血，通常需要等待较长时间，且需空腹检测，还有可能引发感染。一种方案是采用微创方法检测其他人体液体，这些液体的化学成分更简单。

汗液检测具有十分重要的研究前景。99% 的汗液由水组成，其余 1% 由钠、

氯、钾、碳酸盐、尿素、乳酸、葡萄糖和其他痕量化学物质组成[2]。在低出汗率情况下，pH 值大约是 5，高出汗率时 pH 值大约是 6.5 ~ 7[3]。

钠的浓度依赖于出汗率，在正常条件下大约是 20mM，然而当出汗率更高时能达到 100mM[3]。钾的范围约为 5 ~ 6mM[4]，氯大约是 35mM[5]（见表 10-1）。然而若患有囊肿性纤维化（一种病征，会引发肺、胰腺、肝和肠的感染、不良增长，甚至导致不孕不育），钠的浓度会增长到 200mM，氯的浓度是正常的 2 ~ 5 倍。需要注意的是，氯浓度的增加只能预示囊肿性纤维化，而不是确凿的依据。事实上，其他疾病也可能引起氯的增长，如阿迪森综合征或肾功能不全等。

表 10-1　汗液组成：主要电解质和化合物

成　　分	范围/(mmol/L)
钠	20 ~ 100
氯	25 ~ 60
钾	1 ~ 15
钙	0.2 ~ 1.34
锰	1.5 ~ 5
尿素	12 ~ 35
乳酸	10 ~ 15

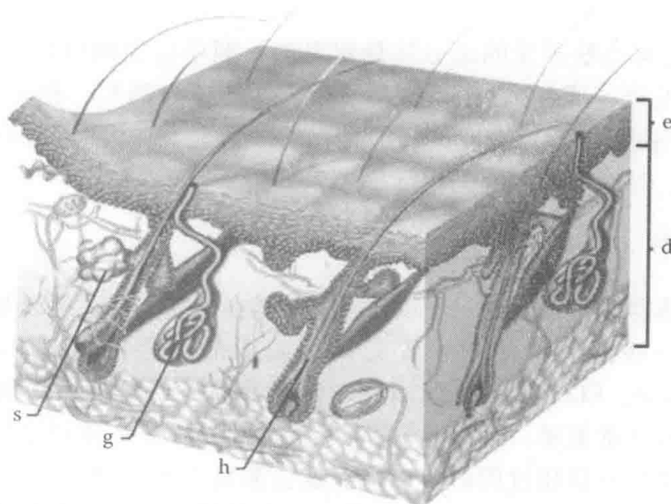


图 10-1　汗腺。皮肤由表皮组织（e）、毛囊（h）、汗腺（g）和皮脂腺（s）组成，部分植入真皮层（d）。皮脂腺分泌皮脂使皮肤润泽（图片来自 Kumar，V. 等人，Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease，第 25 章，图 25-1A，8th edn.，Copyright © 2010 by Saunders，an imprint of Elsevier Inc.，2010）

汗液由两种腺体排出：小汗腺和大汗腺[7]（见图10-1）。顾名思义，小汗腺比大汗腺小，位于真皮层（表皮层下面与组织连接的部分）。它们的排泄部分是线圈状的，在网状真皮内或皮下层。一根导管穿透表皮，使得汗液到达皮肤表面。小汗腺受胆碱交感神经系统控制，受精神、味觉和热刺激的响应。它们的尺寸变化很大，有些人的小汗腺比其他人的大5倍。大汗腺和毛囊、皮脂腺的结构相同，仅在青春期活跃，不参与温度调节。它们受神经递质肾上腺素调控，主要集中在腋窝处。虽然男性的排汗量更大，但女性的大汗腺更多。

小汗腺和皮肤毛细血管共同进行人体的温度调节。人体通过水分（水是汗液的最重要成分）的蒸发降温，汗液蒸发的散热量是0.6cal/mL[6]。当皮肤温度为32～34℃，身体开始出汗。从汗腺向皮肤表面毛孔排出的汗液流量随着温度升高而增多，通常情况下达到2L/h，极限条件时为4L/h（持续时间很短）。出汗分为两种方式：有意识和无意识地出汗。无意识出汗是一个持续的过程，依赖于真皮和表皮之间的水分扩散。它主要和表皮水化相关，与温度调节相关性小。当温度为31℃时，出汗是无意识的，从手臂、腿、躯干的水分流失速率为6～10g/(m^2·h)，而手掌、脚和面部皮肤的速率达到了100g/m^2·h。

从人一出生，就存在有意识出汗。这是由小汗腺引起的。平均每人皮肤上有260万的小汗腺（范围在160万～400万之间），遍布于除嘴唇、乳头以及外生殖器之外的整个身体，且分布不均匀[8,9]。其密度依赖于解剖结构，典型的值如下：背部腺体64个/cm^2，前手臂108个/cm^2，额头181个/cm^2，手掌和脚600～700个[9,10]。

出汗率是根据皮肤蒸发的水分流量定义的，即单位周期单位面积内水的蒸发量。根据文献报道，成年人在温和天气条件下（T=25℃，相对湿度[RH]=50%），每天汗液流失500～700mL；但是在极限情况下，大约15min流失1L汗液（例如在桑拿）。每个腺体最大的出汗率为2～20nL/min[11]。

10.2.1 应用

穿戴式传感器快速发展的一个重要原因是其在运动、舒适度以及临床医学等方面需求很大。一些器件经常用于收集训练阶段的一些信息，如心率或心电图（Electrocradiogram，ECG）。对于运动员来说，为了提高健康程度和训练质量，实时监测生理参数非常重要，而对于希望接受严格训练的常人来说亦是如此。如果监测生理参数的信号一旦超过阈值，传感器就会激发声光报警（如发出“滴滴”声或LED灯亮）。当然，可用不同的信号指示不同的情况，如正常条件或范围临近危险值的指示信号有所区别。数据将被实时地储存并发送到私人计算机，以便专家进一步处理。对生理功能详细的评估可帮助设计最好的训练项目，如决定正确的锻炼时间段或种类。传感器能实时现场检测运动员平常训练的表现。这对于运动员来说具有重要意义。

在物理训练中，汗液蒸发是身体驱散额外热量最有效的途径，否则可能导致组织损伤或引起心肺功能不全。然而由于人体需要液体维持正常的生理条件，运动员必须预防脱水。如果长时间锻炼而没有补充水分，那么血液容量将继续减少，最终导致人体的心输出量分布改变。

运动员能忍受身体质量4%~5%的液体流失[12]，而有些被测者流失2%的液体就将引起温度调节紊乱，导致机体性能显著改变。流失的液体达到总量的7%应引起足够重视[13]，如果达到10%将导致中暑。不仅是液体的损失，而且钠盐、氯离子、钾盐等电解质也损失了。低电解质水平能引起肠胃不适、头痛、痉挛、恶心呕吐、昏迷和心动过速。在某些情况下，可观察到神经功能降低。当血液中钠盐的浓度很低时，将出现低钠血症。这个潜在威胁生命的非正常状态可分成3类。低容量性低血钠症的身体总水含量（Total Body Water，TBW）和钠离子浓度都很低，可能由呕吐、腹泻、肾损伤或者在运动中不充足的再水化等不同的原因引起的。低容量性低血钠症和身体总水含量的排出相关，直接和钠盐浓度稀释相关。可能原因有心脏衰减、肾脏功能不全或者过度再水化。在服药、肾上腺素皮质功能不全、情绪压力或者抗利尿激素（Antidiuretic Hormone，ADH）的分泌紊乱综合征存在的情况下，可能出现正常血容量性低钠血症，身体总水含量增加，然而钠的含量大约正常。

监测出汗率可用来评估发热病人的体温调节情况。发热皮肤不会影响散发热量的有效性，因为它刺激了健康皮肤促进排汗，以维持体温调节[14,15]。因此，将传感器分别放在发热和不发热的皮肤上，能有助于理解体内汗腺的活动，并能提供损伤皮肤治愈的有用信息。

与运动一样，肥胖和日常活动紧密相关，故可用出汗速率传感器进行检测。肥胖和身体脂肪过多相关，更准确地说，当身体质量指数（Body Mass Index，BMI）大于等于30kg/cm^3，出汗速率与肥胖两者具有相关性[16]。BMI是将人体重量和身高相比较的统计学测量，定义为个人体重与身高的立方之比。

肥胖经常和高血压、糖尿病、心血管和神经机能障碍以及某些类型的癌症相关。它不仅是由缺乏运动的生活方式和不良的饮食习惯引起的，而且和遗传机制、新陈代谢或滥用药物相关。在西方国家，肥胖人群的数量急剧增长。政府已经开展了各种宣传运动，以减少其带来的社会经济影响。

常规的治疗方法包括食疗及根据病人情况而定的药物疗法。但药物疗法有副作用，只在短时间内有效。另一个方法是通过减小胃容量手术减肥。这通常能减轻重量，但手术存在死亡的风险。最好的解决方法是监测肥胖的进展过程。对儿童来说，童年肥胖很可能导致成年肥胖，这种方法显得尤其重要。与运动监测相同，穿戴式传感器不仅能帮助病人，通过出汗的间接分析还能帮助医生来控制病人的健康状态。

在医学领域，出汗率分析可能对糖尿病人有益。我们的大部分食物分解成

了葡萄糖（即血液中糖的存在形式）。葡萄糖是人体的主要能源物质。消化后的食物部分变成葡萄糖进入血液，用于细胞增长或供能。葡萄糖进入细胞必须要有胰岛素。胰岛素是由胰腺（胰腺是在胃后面的大腺体）产生的激素。当我们进食时，胰腺会自动产生适量的胰岛素，将葡萄糖从血液运送至细胞。而糖尿病患者的胰腺不能制造和分泌足够的胰岛素，或者细胞没有正确响应分泌的胰岛素。由于糖尿病人的可兴奋汗腺数量减少，每平方厘米的皮肤出汗量低。出汗率和糖尿病人之间的关系引起了广泛的研究[17,18]。另一方面，临床观察显示，刚开始患糖尿病时，出汗会过多。如果能准确检测，就能警告病人立即采取必要措施防止病情恶化。

值得一提的是，穿戴式出汗率传感器对发明有效的止汗产品、控制烦人的湿度（特别是腋窝处）起着关键作用。

10.3　穿戴式出汗率传感器：原理及应用

了解了穿戴系统应用和目标之后，我们着将重介绍它的一些主要特点。电子器件可以分为两个特定部分。

1）紧贴人体电路模块（patch electronics）包括处理不同传感器和生理传感器的电子电路。目的是使电路尽可能接近传感器。

2）信号处理电子器件。这部分负责采集数据、信号多路传输、模数转换、数据处理、本地数据存储和传输数据至 PDA 或 PC 上。这些电子器件可放在衣服外面，便于更换电池或更好传输数据。它是管理系统的核心，不需要清洗或具有弹性。

电子器件的分离使系统更加易于使用，清洗衣服，更换电池和传感器更加方便。电子模块应尽可能便宜，产品价格应与传感器接口差不多。可拆卸式电子器件可重复利用，故受价格的限制较小。为了使病人、运动员、专家（如医生、教练）等人都会用该系统，用户接口的设计应防水且尽可能地简单（如用单个按钮可操作）。为了使系统能持续工作几天，耗电量应尽可能低。由于和皮肤紧密接触，可选择一次性使用的柔软弹性贴片，这样可从衣服上移除。

目前，监测出汗率的技术主要通过给人体一定刺激（运动或药物注射），通过计算被试者或敷在身体上的亲水贴片的前后重量差，从而进行检测。但该方法不适用于频繁监测，可采用其他方法替代。例如，利用可穿戴式器件测量皮肤导电性的改变，或评估水蒸气的存在对阻抗、光学或电容传感器的影响等方法。

10.3.1　皮肤电导传感器

人体皮肤是电的良导体。其电气特性和出汗量相关，能用传感器检测。皮肤主要由 3 层组成：①表皮；②真皮；③皮下层。表皮是最外面的一层，具有保护作

用，大约为 100μm 厚，其更新是持续的过程。真皮层较厚，大约为 2mm，如前面提到的汗腺分布的层。皮下层是器官的保护屏障，由结缔组织和弹性蛋白组成。根据 Edelberg 提供的模型[19]，表皮层比其他两层电导率低，当出汗导管充满液体后，表皮层电导性增加。导电性的改变也称为皮肤电活动（Electrodermal Activity，EDA）或皮肤电反应（Galvanic Skin Response，GSR），测量单位为微西门子（μS）。体外 EDA 记录使用外部电流。它能分辨两种类型的皮肤电导：直流的和相位的。前者是皮肤传导水平（Skin Conductance Level，SCL），是描述整个皮肤的导电性随着时间间隔变化（从几十秒到几十分钟）的基准水平[20]。它主要依赖于表皮层上的湿度值。后者为受到刺激时在 SCL 出现的峰值。它很大程度上依赖于汗液短暂充盈的汗腺导管的数量。每个峰代表一个独立的皮肤传导反应（Skin Conductance Response，SCR）。SCR 由 4 个参数特定：延迟、上升时间、半恢复时间和幅度（见图 10-2）。

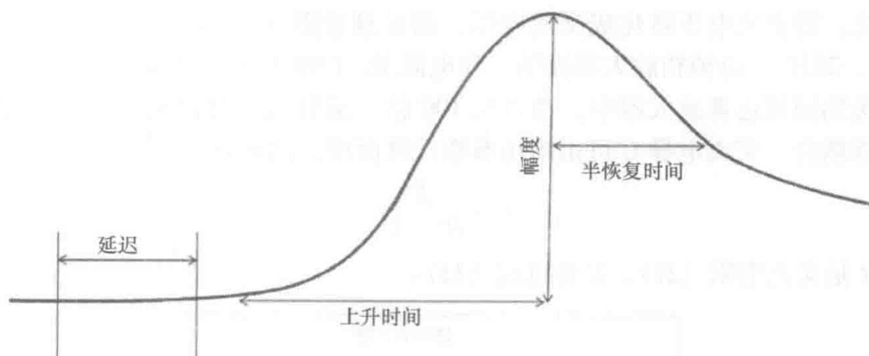


图 10-2 SCR 草图，显示用于特征化 SCR 的组成成分

一般情况下，SCL 和 SCR 都直接应用欧姆定律来检测。当在两个电极上施加直流电压源，皮肤电导等于流经皮肤的电流和电压之比。直流检测电流保持恒定，可计算得出皮肤电阻。

图 10-3 显示了由 Lowry 提供的 EDA 检测电路[21]。考虑皮肤电阻为 R_{skin}。输入电压 V_{in}设为 Edelberg 建议的 0.5V[22]。为确保读数正确，用电压调节器保持电压准确恒定。简单的解决方案是将精密低压降二极管和分压器（由两个电阻组成）耦合[23]。输出电压 V_{out}和皮肤传导性成正比 $V_{out} = -V_{in}\ (R_g/R_{skin})$，经运算放大器前置放大，然后输送到一个模数（A-D）转换器。为确保信号的准确性，Boucsein[24] 建议在皮肤电极和放大器之间加入一个耦合器。为增加信噪比（Signal-to-Noise，SNR）和信号整合度，用高输入阻抗的生物放大器（基于仪用放大器）代替运算放大器。

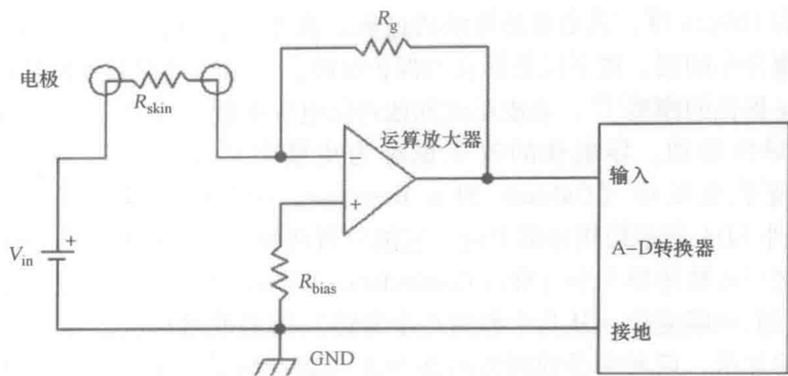


图 10-3　EDA 检测的基本电路（来自于 Lowry，R.，Psycho-physiology，14，32，1977）

直流记录方法虽然电路简单，但也存在缺点。它们会引起电极极化，使皮肤电解，其结果受电路中存在的电动势影响[25]。图 10-4 展示了由 Grimnes 等人提供的解决方法，将直流电压转化成交流电压，测量复数阻抗（Z）。信号源（方均根值为 2.5V，22Hz）由锁相放大器提供，和电阻 R_1（100MΩ）、测量电极耦合。测量信号发送到同相运算放大器中，被放大 100 倍。运算放大器输出和 A-D 转换及锁相放大器耦合。交流电导 G 可由阻抗参数计算而得，因此有

$$G = \frac{R}{R^2 + X^2} \tag{10-1}$$

式中，R 是交流电阻（Ω）；X 是电抗（Ω）。

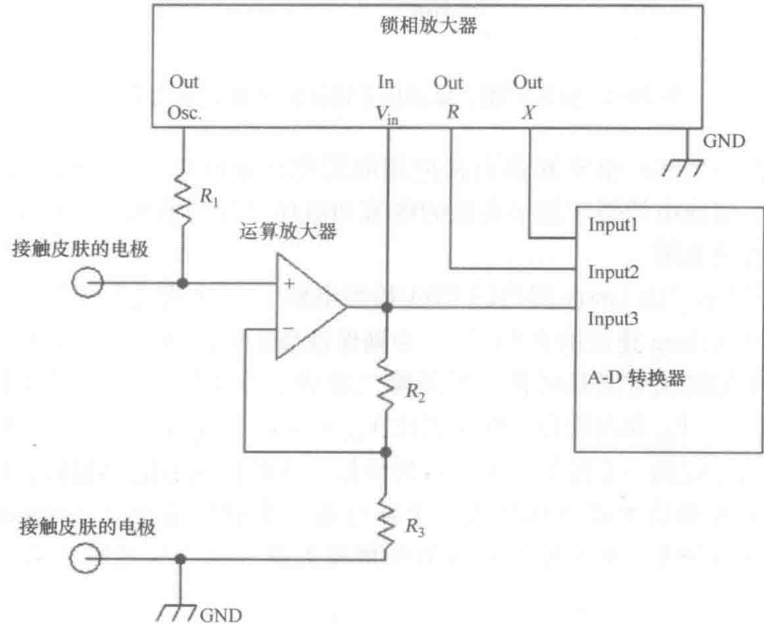


图 10-4　EDA 的交流电导检测（来源于 Grimnes 等人，Skin Res. Technol.，17，26，2011）

EDA 是间接检测出汗率的有效技术。然而，与出汗率不相关的其他参数也会影响皮肤电导率，如强烈的情绪、令人吃惊的事件、精神压力大的任务、环境湿度、寒冷或皮肤放松都能改变传感器的输出。因此，只有当测试时严格控制条件，才能保证 EDA 的变化仅仅依赖于汗腺的活动。

另一个不可忽略的因素和皮肤电极相关。电极和皮肤之间的阻抗可以用图 10-5 建模[26]。

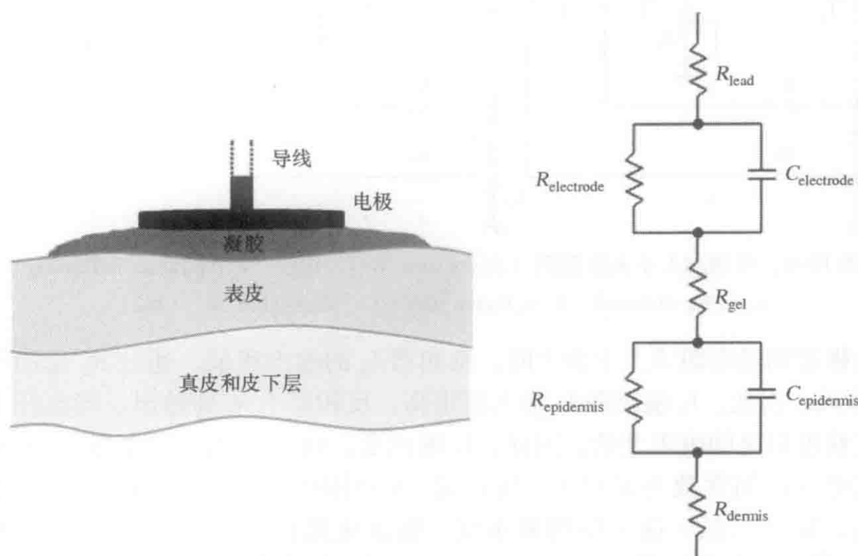


图 10-5　皮肤和电极接口的等效电路图。10Hz 时，表皮阻抗通常在 100kΩ ~ 1MΩ 之间，然而 R_{dermis} 大约为 100Ω（来自 Berson，S. 和 Pipberger，H. V.，Am. Heart J.，71，779，1966）

为了降低皮肤和电极阻抗之间的不匹配，使运动等造成的误差最小化，在许多应用中通常将凝胶涂覆在皮肤上。例如 ECG 和 EEG 中，电极是“湿”的。而这个例子不适用于出汗率监测，由于它会影响皮肤湿度，可采用干电极作为解决方案。大多数常见湿电极是 Ag/AgCl 类型的，可以是重复使用或一次性的。干电极有不同的类型，通常是金、不锈钢、阳极氧化铝和氧化硅或氮化硅。有一种干电极是绝缘电极。它们由金属或半导体组成，有一层薄的介质表面（如 TiO_2 和 Ti_2O_5）。它和双电信号耦合是纯电容的。干电极主要的缺点是，为了补偿凝胶中间层的缺失，需要加入一个高输入阻抗缓冲放大器。然而这使电路更复杂，耗电量大，传感器整体尺寸更大。此外，电极和皮肤之间的接触能逐渐形成和积累汗液层，随时间变得不稳定，因而影响测量结果。

10.3.2　电阻手表

本章参考文献［27］讲述了出汗率检测的实际应用——可开关的出汗率传感器。它的形状和手表很相似，为糖尿病患者使用而设计。这个器件的独特之处在于

不直接和皮肤接触，却能检测皮肤汗液层增加的厚度。当佩戴者的皮肤出汗率超过预订的阈值水平时，汗液层和电极连通，扬声器发出可听见的警报。其电子电路如图 10-6 所示。

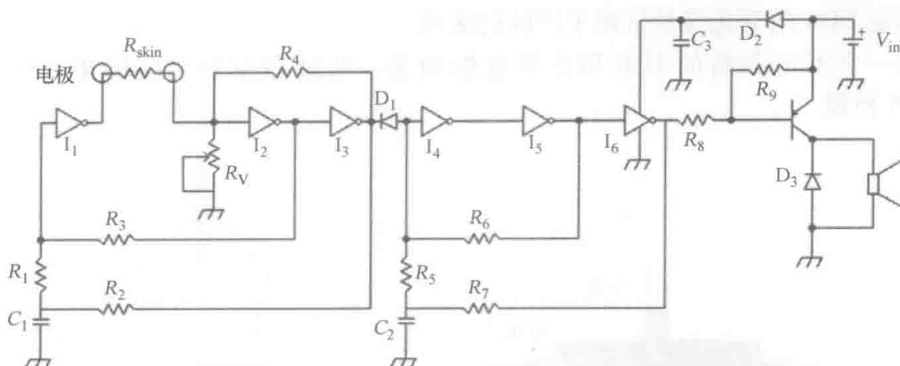


图 10-6 糖尿病人手表原理图（由 Johnson W. C. 提供，Perspiration indicating alarm for diabetics，U. S. Patent 4365637，December 28，1982）

当电极之间的电阻 R_{skin} 十分大时，反相器 I_3 的输出很低，通过 R_4 反馈给反相器 I_2 的输入。因此，I_3 输出和 I_2 输入都很高。反相器 I_1 有高输出。当出汗率增加时，在皮肤电极之间电阻变低，因此，I_2 输出低，而 I_3 输出高。电容 C_1 开始以一定速率充电（时间常数为 R_2C_1）。当 I_1 输入达到阈值水平时，输出为低。之后 I_2 输出为高，I_3 输出低。这个序列被重复。振荡电路包括 I_1，I_2，I_3，大约工作在 5Hz。5Hz 振荡器由反相器 I_4，I_5 和 I_6 在 2.5kHz 的开关状态转换。这个不稳定的多频振荡器驱动 PNP 晶体管的基极，其集电极和声音传感器相连。电路由 3 或 4 个 1.5V 电池供电。为防止电压波动影响电路，供电电压经 D_2 和 C_3 滤波。

10.3.3 聚合纤维

将传感器直接结合到织物中，可提高传感器系统的精确度和舒适度。本章参考文献［26］所示，解决这一要求可采用由聚甲基丙烯酸甲酯（Polymethylmethacrylate，PMMA）制作的聚合物光纤（Polymer Optical Fiber，POF）检测出汗率。作者描述了一种基于直径为 1mm，长 200cm 的聚合物光纤环构成的传感器。为了制作湿度敏感涂层，将覆盖层的中间部分替换成多孔聚合物和荧光染料（见图 10-7）。

对两种不同的聚合物进行测试：掺杂荧光素钠（NaFl）染料的四层（2-羟乙基甲基丙烯酸酯）（Polyhydroxyethyl Methacrylate，P(HEMA)），掺杂异硫氰酸荧光素（Fluorescein Isothiocyanate，FITC）的甲基丙烯酸羟乙酯（HEMA）和甲基丙烯酸甲酯（Methylmethacrylate，MMA）的共聚物。当聚合物吸水时，发生膨胀，与 PMMA 核相比折射率减少 1.5，因此提高了波导效率。聚合物光纤传感器最大灵敏度在湿度为 98%~100%。P(HEMA) 涂层的响应时间为 24s，而 HEMA 和 MMA 共聚物涂层为 9s。

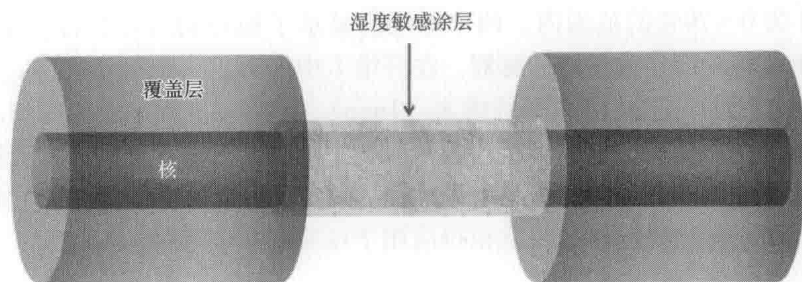


图 10-7　有湿度敏感涂层的光学纤维

本章参考文献［29］中提到了另一项技术，由于出汗时钠不断损失，出汗率与汗液 pH 值的变化相关。为了监测钠，Hendrick 等人使用含 pH 敏感荧光纳米颗粒——碳点（C dots）的导电丝织物。碳点的亮度是其他荧光染料的 20 ~ 30 倍，光稳定性好，耐光漂白。碳点由电子纺丝拉成丝，整合到无纺醋酸纤维素纤维中。FITC 的 pK_a 值为 6.4，十分适合生物相关的 pH 值的范围（5 ~ 8.5）检测，故被选为 pH 传感器。碳点使用四甲基异硫氰酸罗达明（Tetramethylrhodamine Isothiocyanate，TRITC）染料核作为内部参考。结果显示，FITC/TRITC 的比值强度随 pH 增加而增高。

本章参考文献［30］采用不同的方法，对掺杂聚吡咯（Polypyrrole，PPY）和聚苯胺复合导电中空纤维（由 Santa Fe Science and Technology Inc. 提供）进行测试。当聚合物吸水时，其电阻率改变。对两种不同的 PPY 纤维样本作湿度传感器进行评估，另一种掺杂蒽醌磺酸盐（PPY/AS），相应地命名为纤维 1 和 2。两种测试纤维的校准曲线在图 10-8 中，图中分别绘制了上升（ascending，A）和下降（descending，D）系列获得的数据。

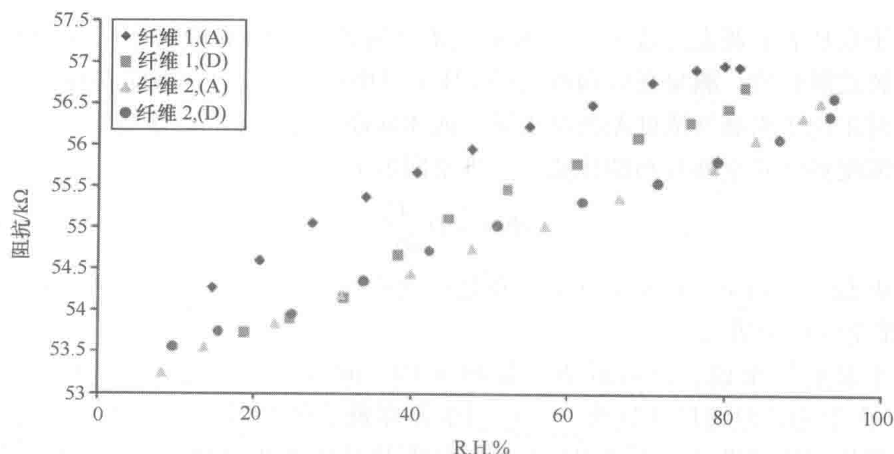


图 10-8　PPY/AS 纤维的校准曲线，上升（ascending，A）和下降（descending，D）系列
（改编自 Salvo，P.，Development of Wearable Sensors to Measure Sweat Rate and Conductivity，Ph. D. thesis，Interdepartmental Research Center “E. Piaggio，” Faculty of Engineering，University of Pisa，Pisa，Italy，2009）

在 RH 为 0 ~ 70% 的范围内，两个纤维都显示了很好的线性特性，重复性好，因此在这个范围内能作为湿度传感器。在纤维 1 中能看到一个最小迟滞，而纤维 2 有最佳性能。而响应时间比 POF 纤维大（1min），随着湿度增加逐渐增加。如果这些纤维的力学性能提高，它们可能会编入服装中。事实上，它们的弯曲受限，易于断裂；裁剪十分困难且危险，极易触发短路。目前唯一的裁剪方法是将它们先冰冻在液氮中。由于其内在脆性，目前很难应用于可穿戴式传感器。

10.3.4 导电纱线

涂有水凝胶的导电纱线能用于制作出汗率电容传感器[30]。水凝胶是一种胶状聚合物，它不溶于水但能吸收超过 99% 的水。大的水容量使传感器弹性高，适合整合到服装中。该想法利用两个导电纱线作为电容板，用水凝胶做电介质。众所周知，电容由一般的公式给出，即

$$C = \varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{A}{d} \tag{10-2}$$

式中，C 是电容；$\varepsilon_0 = 8.854 \times 10^{-12}$F/m 是真空中的介电常数；$\varepsilon_r$ 是极板间介质的相对静态介电常数；A 是每个极板的面积；d 是极板的间距。

正常状态下，水凝胶的介电常数很低。但当其吸水时，它的值大大增长。这个增加量通常远大于极板间距的增加，故传感器电容增加。出汗率电容传感器可以由两个涂覆的导电纱线编织而成。这项技术很早就开始发展，但其主要缺点是初步测试的信号幅度十分低。

10.3.5 湿度梯度传感器

由于水从表面蒸发形成了一个水蒸气浓度梯度，Nilsson 设计了一个放在皮肤上的开放式圆柱腔，测量探针两点间的 RH（即相对湿度）[31]。根据 Fick 第一扩散定律，对正比于水蒸气浓度差的量求导。液体从高浓度区流向低浓度区，扩散通量正比于浓度梯度和空间分布的比值。一维空间的 Fick 定律是

$$\Phi = -D \frac{\partial C}{\partial x} \tag{10-3}$$

式中，Φ 是扩散通量（$\mathrm{mol/m^2 \cdot s}$）；D 是扩散系数（$\mathrm{m^2/s}$）；C 是浓度（$\mathrm{mol/m^3}$）；x 是一维空间的位置（m）。

对于水蒸气来说，25℃ 时 $D = 2.49 \times 10^{-5}\ \mathrm{m^2/s}$。温度每升高 1℃，$D$ 提高 0.7%。由于测试腔的尺寸较大，不可用于可穿戴式传感器。本章参考文献 [32] 应用了该检测原理设计了出汗率传感器。该器件是用两块由网布做的“袋子”，里面装了两个不同高度的湿度传感器。第一个传感器放置在距离皮肤 0.2cm 的位置，而第二个距离皮肤 1cm 远。由于该网布的网格较大，网格对水蒸气扩散的阻力可忽略不计。将一个 8mm × 4mm 的垫片粘到中间层，可使传感器和皮肤保持适当的

距离，如图 10-9 所示。

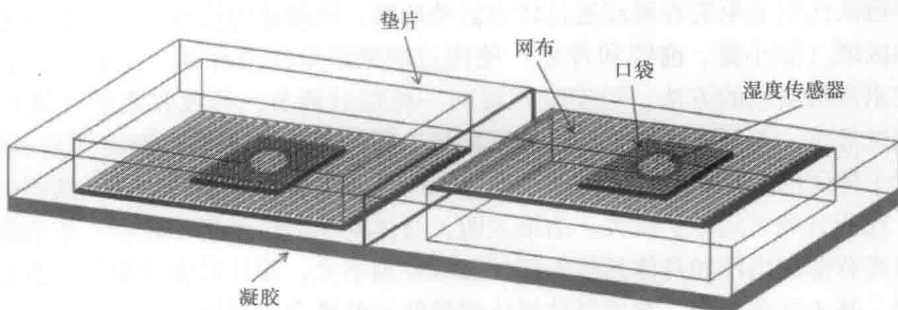


图 10-9　出汗速率传感器，出汗速率是通过计算距离皮肤不同高度的两个湿度传感器间的梯度得到的（来自 Salvo，P. et al，IEEE Sensors J.，10（10），1557，2010）

在市场上，可用的 RH 传感器可分为以下 3 类[33]：

1）电阻湿度传感器；

2）热导率湿度传感器；

3）电容湿度传感器。

电阻湿度传感器测量吸湿介质（如导电聚合物、盐类或处理衬底）的阻抗变化。阻抗随湿度的变化通常是逆指数（非线性）关系。敏感元件通常是盐或导电聚合物。当介质吸收水蒸气时，电导性增加。大多数阻抗传感器对 63% 的湿度变化响应时间为 10～30s。热导率湿度传感器通过对干燥空气和含水分空气的热导性的差值进行量化，来测量绝对湿度。它们由桥式电路中两个匹配的负温度系数（Negative Temperature Coefficient，NTC）热敏电阻元件组成。一个密封包装在干燥氮气中，另一个暴露在环境中。绝对湿度传感器的准确度通常为 $3g/m^3$，转换成 RH，约 ±5% 的 RH（40℃），约 ±0.5% RH（100℃）。电容 RH 传感器由两个导电电极和中间沉积聚合物或金属氧化物薄膜的基底组成。感应表面覆盖了多孔金属氧化物，可避免污染及接触冷凝物。基底通常是玻璃、陶瓷或硅。电容湿度传感器的介电常数和周围环境的 RH 值成正比。1% 的 RH 改变，电容值通常改变 0.2～0.5pF。而在 25℃、50% RH 的环境下，电容值通常在 100～500pF 之间。63% RH 改变的响应时间通常为 30～60s。RH 在 5%～95% 的范围内，两点校正的不确定度通常为 2% RH。电容 RH 传感器受传感元件到信号调节电路之间的距离的限制。这是因为连接电缆的电容效应会引起传感器电容的改变。

由于最终的产品要整合到织物中且让用户感觉舒适，信号处理电路要最小化。因此我们最终选择了电容 RH 传感器——Philips H1（半径约为 6mm，厚度约为 20mm，滞后 3%）。事实上，热导湿度传感器是不能穿戴的，电阻传感器通常需要比电容传感器更复杂的电路（当 RH 值很低时，为保证电阻仍大于 1kΩ，需要昂贵而复杂的电子器件）。

传感器检测和校准首先需要确定一块足够大的放置传感器的身体部位。通过离子电渗透法注射毛果芸香碱或通过体力活动刺激，从健康的男性或女性志愿者的不同身体区域（如小腿、前臂和背部）使用过滤纸采集汗液样本。注射毛果芸香碱是诱发出汗最实用的方法，但实验观察到一种临时调节，导致收集的汗液数量减少。测试显示，不同人群的出汗量是不同的，同一个人在不同日期出汗量也不同。休息时个体间的差异相当小，人体不同区域的出汗率也没有显著差别。然而出汗剧烈时，这些区域之间差别很大。结果表明，身体某些部位的出汗较多，如前额和手臂。然而背部的出汗和身体其他大部分区域差别不大，而且其表面积大，容易放置传感器。基于这些原因，背部是放置传感器贴片的最合适部位。

将用于ECG传感的薄凝胶涂到垫圈的低边缘上，从而将传感器固定到皮肤上，可减小由身体运动造成的干扰（AG600系列，AmGel Technologies）。为了使湿度梯度更易读，将一个织网半透膜插入H1传感器。事实上，该膜将两个湿度传感器分开，从而得到更高的湿度梯度。对Skintech N25和N400膜进行检测。水蒸气通过膜的流速可用物质平衡的方法计算，就是规定时间内饱和盐溶液（作为排放表面）的重量损失。流经的腔底部充满了某种溶液。在测试腔顶部，泵入一定湿度的空气从而控制不同的湿度梯度。通过比较显示，由于膜的渗透率低，放置在靠近溶液的湿度传感器的空气湿度很容易饱和。最终导致传感器寿命变短了。因此，透气能力更高的织网结构更适合作半透膜。

为了对每个湿度传感器进行校准，我们设计了一个专门的系统。将干燥空气和饱和水蒸气以不同的比例混合，得到了不同湿度的空气流。纯气发生器（Domnick Hunter UHP-35ZA）有一个分配器和几个排气管，可以提供压力为300000Pa的色谱级纯度的空气。数值和流量控制器（Brooks 5850S）可使每一管道提供流速在0~500mL/min范围内的干燥气体流。在饱和水蒸气管道中，干燥气体先通过一个含有50℃的超纯水（milliQwater）的玻璃管，然后在25℃的管道线圈中冷却。通过将干燥气体和饱和水蒸气以各种比例混合，可获得所有可能的RH值（RH0%~100%）。为了避免由于系统惰性（达到设定湿度值的稳定气流需要一定时间）造成的干扰，用四通道阀传送相同流量的干燥空气和经检测的蒸汽，进入罩住传感器的测试腔。用温湿度计（Delta Ohm Digital DO9406）检验混合所得空气的RH值，用1kHz的精密LCR计（Agilent E4980A）监测传感器阻抗。

出汗率检测传感器设计时遇到的主要困难之一是如何校准。只有当水蒸气向传感器扩散时的流速控制在一个稳定的速率，才能完成正确的校准。自组织（ad hoc）过程定义为仿真皮肤复杂结构的表面。在开放的测试腔中，传感器顶端的湿度值固定为实验室湿度值，唯一获得不同梯度的方法是改变腔室内的溶液。发射表面可采用浸泡去离子水或饱和盐溶液的海绵，水蒸气充足且湿度稳定。这种情况下，可通过对海绵进行不同温度预加热改变流速。但这种方法时间长且重复性不好。对该方法稍加改动，获得了很好的结果。

将海绵浸泡在盛有去离子水的控温博瑞培养皿（高 1.2cm）中，可获得恒定的水蒸气流。出汗率检测传感器放在离海绵 2mm 的高度上。通过计算博瑞培养皿中随着时间变化的质量损失可得到流速值。实验室天平（OHAUS Adventure Pro）用于测量，通过 RS-232 接口和计算机相连，用 Labview 编程获取数据。通过控制温度加热腔体获取不同的流速。将扫描系统设计成实时返回两个值，从而获得传感器电容。LCR 计（Agilent E4980A）通过多路器模块（Agilent N2266A）耦合到开关（Agilent 3499A），并用通用接口总线（GPIB）连接到仪器。被测器件（Devices Under Test，DUT）——湿度电容传感器通过外设电路板连接到仪器上。使用 4 个终端配对（four-Terminal Pair，4TP）的 BNC 电缆配置，可保证在较宽的阻抗和频率范围准确度最高。然而各通道的测量值可能出现偏差。由于扫描系统中的残余阻抗和零散导纳导致测量误差增加。为了消除误差，检测电容通道可用参考电容校准。扫描系统完全由 Labview 控制。通过软件能实时监测温湿度计 D0-9406 提供的温度和 RH 值。图 10-10 描述了出汗率传感器随温度的变化。校准曲线方程为 $\Phi = 115.76 \cdot \Delta C - 214.24$。

电容（湿度）梯度与流速的变化之间近似为线性关系式。在一个 25℃ 恒温、RH 为 50% 的不通风房间内让志愿者骑车 25 ~ 30min，对其进行测试。数据通过 CSEM（Centre Suissed' Electronique et de Microtechique）开发的可穿戴式蓝牙接口传输。作为黄金标准，选择蒸发率的商业化检测仪器 Vapometer（Delfin Technologies Ltd.，Kuopio，Finland）。Vapometer 被用在如皮肤学、皮肤学术研究和实验室测试，制药、化妆品、个人护理和化学工业的研发及兽医学和动物学等众多领域中。但 Vapometer 不可穿戴，不能连续测量。事实上当蒸发速率高时，延迟时间会随着增加，因为仪器的恢复时间很长（大约 2min）。

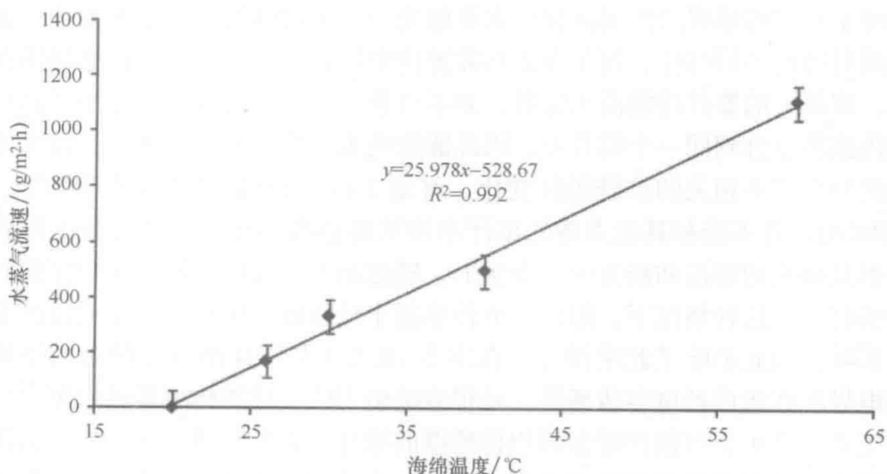


图 10-10　浸在水中的海绵的水蒸气流速和温度关系图（来源于 Salvo，P. 等人，IEEE Sensors J.，10（10），1557，2010）

图 10-11 显示了一个典型的试验结果。在锻炼（志愿者停止骑车后 25min）和恢复阶段，传感器能实时监测和提供与 Vapometer 相关的数据。两个传感器的平均差值是 $4g/m^2 \cdot h$，最大差值 $40g/m^2 \cdot h$。

尽管研究仍处于初级阶段，这种传感器很有商业前景。我们还需对其脆性和不同条件下的特性进行检测，以及对背部以外的其他身体部位进行检测。

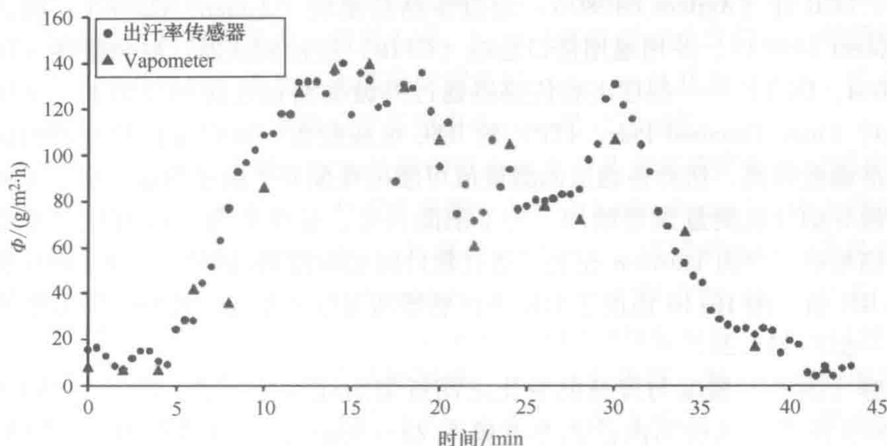


图 10-11 出汗率传感器和 Vapometer 的比较。
（来自 Salvo，P. et al，IEEE Sensors J.，10（10），1557，2010）

10.4 总结和展望

出汗率检测传感器的发展过程中需要解决一些关键问题，如系统整合、远程通信及检测身体的不同部位，每个方面都需要特定的技术。目前，该传感器仍在研究开发中，市场上的器件功能尚未完备，并不可靠。在不远的未来，电子产品小型化将所有传感器整合到同一个贴片中，因此能完成更精确地测量。例如，温度传感器能检测出与出汗不相关的皮肤阻抗变化，有助于纠正 EDA 记录的误差信号。然而基于 EDA 的器件不能和其他类型的出汗率检测传感器相比。整合或编织到衣服中的传感器是研究的前沿和新方向。事实上，理想的可穿戴传感器让用户穿戴时几乎忘了它的存在。这种情况下，用户穿戴传感器十分舒适，用户行为不受传感系统的存在而影响，因此消除了此项误差。在本章 10.3.4 节中详细讲述的由两个覆盖水凝胶的电导纱线组成的电容传感器，是很有吸引力的。这类传感器可以整合到编织公司的工业生产中，可制作近似理想传感器的贴片。光纤传感器和编织式出汗率检测传感器主要缺点是其早期原型的内在脆性。为了验证传感器的使用，必须用比实验室检测更严格的控制操作条件进行评估。然而初步结果显示该传感器有很大的实际应用前景。

研究应集中于新材料的设计和特征化，材料最好是弹性或可拉伸的。这些材料的力学特性须良好，克服可穿戴出汗率检测传感器实际应用的限制，提供低流速至高流速的准确估计。由于它们在工艺性、轻巧和弹性方面的优势，聚合物（如水凝胶）或导电化合物（如 PPY）等是不错的选择。

传感器研发的另一个挑战是发展无线传感器网络，以同步反映身体不同区域的事件。这个广阔的身体地图将提高健康参数的监测程度。这个网络能远程访问且实时收集信息（或近似实时），可用特定软件处理，不用外部干预。

因此，未来将是高度智能的可穿戴系统的天下，它能在并行模式下完成生物或生理研究，为用户提供健康状态的宏观监测。

参考文献

1. Wearable wireless sensors, Report by ABI Research, http://www.abiresearch.com/research/1004149, 2009.
2. S. Robinson and A. H. Robinson, Chemical composition of sweat, *Physiol. Rev.*, 34:202–220, 1954.
3. K. Sato, W. H. Kang, K. Saga, and K. T. Sato, Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 20:537–566, 1989.
4. K. Sato, Sweat induction from an isolated eccrine sweat gland, *Am. J. Physiol.*, 225:1147–1151, 1973.
5. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, and D. E. Bruns, *Tietz, Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th edn., Saunders/Elsevier, St. Louis, MO, 2008.
6. G. Rindi and E. Manni, *Fisiologia umana*, Vol. 2, UTET, Torino, Italy, 2001.
7. V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, and J. Aster, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease,* 8th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 2010.
8. W. Montagna and P. F. Parakkal, *The Structure and Function of the Skin*, 3rd edn., Academic Press, New York, pp. 376–396, 1974.
9. Y. Kuno, *Human Perspiration*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, U.K., 1956.
10. K. Sato, The physiology, pharmacology and biochemistry of the eccrine sweat gland, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 79:51–131, 1977.
11. K. Sato and F. Sato, Individual variations in structure and function of human eccrine sweat gland, *Am. J. Physiol.*, 245(2):203–208, 1983.
12. J. R. Brotherhood, Nutrition and sports performance, *Sports Med.*, 1:350–389, 1984.
13. Y. Epstein and L. E. Armstrong, Fluid–electrolyte balance during labor and exercise: Concepts and misconceptions, *Int. J. Sports Nutr.*, 9:1–12, 1999.
14. C. Ben-Simchon, H. Tsur, G. Keren, Y. Epstein, and Y. Shapiro, Heat tolerance in patients with extensive healed burns, *Plast. Reconstr. Surg.*, 67:499–504, 1981.
15. K. G. Austin, J. F. Hansbrough, C. Dore, J. Noordenbos, and M. J. Buono, Thermoregulation in burn patients during exercise, J. *Burn Care Rehabil.*, 24:9–14, 2003.
16. World Health Organization, Obesity: Preventing and managing the global epidemic, Technical report series 894, 2000.
17. W. R. Kennedy, M. Sakuta, D. Sutherland, and F. C. Goetz, Quantitation of the sweating deficiency in diabetes mellitus, *Ann. Neurol.*, 15(5):482–488, 1984.
18. W. R. Kennedy, M. Sakuta, D. Sutherland, and F. C. Goetz, The sweating deficiency in diabetes mellitus: Methods of quantitation and clinical correlation, *Neurology*, 34(6):758–763, 1984.

19. R. Edelberg, Electrodermal recovery rate, goal-orientation and aversion, *Psychophysiology*, 9:512–520, 1972.
20. B. Figner and R. O. Murphy, Using skin conductance in judgment and decision making research, in M. Schulte-Mecklenbeck, A. Kuehberger, and R. Ranyard (Eds.), *A Handbook of Process Tracing Methods for Decision Research*, Psychology Press, New York, pp. 163–184, in press.
21. R. Lowry, Active circuits for direct linear measurement of skin resistance and conductance, *Psychophysiology*, 14(3):329–331, 1977.
22. R. Edelberg, Electrical properties of the skin, in C. C. Brown (Ed.), *Methods in Psychophysiology*, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 1–53, 1967.
23. D. C. Fowles, M. J. Christie, R. Edelberg, W. W. Grings, D. T. Lykken, and P. H. Venables, Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements, *Psychophysiology*, 18(3):232–239, 1981.
24. W. Boucsein, *Electrodermal Activity*, Plenum Press, New York, 1992.
25. S. Grimnes, A. Jabbari, Ø. G. Martinsen, and C. Tronstad, Electrodermal activity by DC potential and AC conductance measured simultaneously at the same skin site, *Skin Res. Technol.*, 17:26–34, 2011.
26. S. Berson and H. V. Pipberger, The low frequency response of electrocardiographs: A frequent source of recording errors, *Am. Heart J.*, 71(6):779–789, 1966.
27. W. C. Johnson, Perspiration indicating alarm for diabetics, US Patent 4365637, p. 1, December 28, 1982.
28. J. Vaughan, C. Woodyatt, P. Scully, and K. Persaud, Polymer optical fibre sensor to monitor skin moisture and perspiration, *Proceedings of the16th International Conference on Plastic Optical Fibers*, Turin, Italy, September 10–12, 2007.
29. E. Hendrick, M. Frey, E. Herz, and U. Wiesner, Cellulose acetate fibers with fluorescing nanoparticles for anti-counterfeiting and pH-sensing applications, *J. Eng. Fibers Fabrics*, 5(1):21–30, 2010.
30. P. Salvo, Development of wearable sensors to measure sweat rate and conductivity, PhD thesis, Interdepartmental Research Center "E. Piaggio," Faculty of Engineering, University of Pisa, Pisa, Italy, 2009.
31. G. E. Nilsson, Measurement of water exchange through skin, *Med. Biol. Eng. Comput.*, 15:209–218, 1977.
32. P. Salvo, F. Di Francesco, D. Costanzo, C. Ferrari, M. G. Trivella, and D. De Rossi, A wearable sensor for measuring sweat rate, *IEEE Sensors J.*, 10(10):1557–1558, 2010.
33. D. K. Roveti, Choosing a humidity sensor: A review of three technologies, www.sensorsmag.com, July 1, 2001.

第 11 章　未来的医学成像

Mark Nadeski 和 Gene Frantz　著
张轩朗　陈星　译

11.1　引言

有人担心科学技术的发展已经到了人类对自然理解的极限，那么我们还有可能往哪些方向发展呢？不可否认科学技术已经将人类的能力达到了极致。完全使用集成电路（IC）技术所拥有的潜力已经超出了我们的能力范围。在未来这个现象还会一直存在，因为技术不会驱动创新。恰恰相反，正是人类的想象力和创造力来驱动了科学技术的发展。

11.2　发展方向

在过去的半个世纪里，医学成像在很多领域取得了长足的发展与进步。很多实验室中的研究成果如实时多普勒超声、功能核医学成像、计算机断层摄影术（CT）、核磁共振（MRI）、介入式血管造影等都在临床上得到了应用。

医学成像领域所取得的巨大成就是显而易见的。但在这一章中，我们将着眼未来，去探讨那些将会在若干年，甚至几十年后得到应用的技术。

我们将着重了解基于已有技术的医学图像具有哪些优势以及这些技术将会提供怎样的超越我们想象的能力和潜力。可以说未来的医学不是取决于人们已有的知识而是取决于人们的想象力。

我们将会从想法是如何实现的开始阐述。

11.2.1　EyeCam[1]

几千年来，人类都梦想让失明的人重见光明，但是一直以来，这一梦想被视作是天方夜谭。

大约 10 年前，德州仪器（TI）和约翰霍普金斯大学的一个以创造奇迹而闻名

---

[1] 来自 http：//www.wrongdiagnosis.com/r/retinitis_pigmentosa/stas-country. htm.

于世的医疗团队合作，致力于发明一种可以将照相机的信号转化为电子脉冲来刺激视网膜的方法，如图 11-1 所示。如果这种方法成功，它将使得一部分由于视网膜炎症造成视力缺损的人得到一定程度的恢复，目前仅在美国就有大约 10 万人受到这种疾病的困扰。

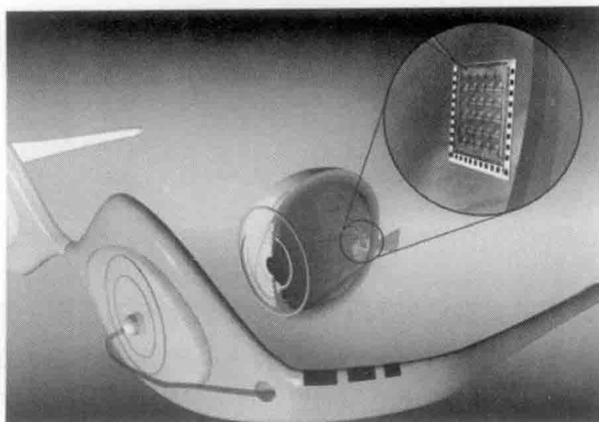


图 11-1　南加利福尼亚州大学设计开发的 EyeCam 示意图

现在在南加利福尼亚州大学（USC）这个研究小组不断地取得进展，并在这几年获得了显著的成就。其一开始的设想是将照相机装在一副眼镜上，这需要病人旋转头部来看四周，今天他们已经能够将照相机模块植入到人眼内，这样可以靠眼睛运动控制方向，更加自然。虽然直接将照相机植入人眼内会更加方便实用，但却有很多的技术挑战：

尺寸：为了照相机可以合适的放置在眼球内，它要做得相当小。

供电：照相机需要极小的能量消耗，最好是能够直接从人体的热量或者环境中获得能量，或者是使用还在开发的无线电源。

发热：最初的相机依赖于外接的电源。即便如此控制照相机产生的热量也是很重要的。实际应用中，照相机一定要有很好的散热性能，否则会对眼睛产生不适。

耐用性：照相机必须封装好，以避免眼内的流体对它的腐蚀。

目前该研究小组还与佐治亚理工大学和德州仪器的专家进行合作来克服以上的挑战。这个宏伟的项目是可行的么？尽管项目还没有成功，但研究小组依然能预想项目的成功，他们有足够的理由和信心来完成这项技术。

在医学领域中摆在我们面前的是如何找到其他领域的成熟技术用于医疗电子。例如“EyeCam”项目的负责人 Armend R. Tanguay，Jr. 承认他们还有很多想法是关于把上述那样的照相机植入到人体的其他地方来满足特殊应用[⊖]。

⊖ 遗憾的是，在没有得到他们同意的情况下，我们不能披露这些让人激动的想法。

这有相机，那有相机
眼里有个小相机
老达蒙医生有个病人
咿呀咿呀哦……

当然这首歌可以有很多种不同的填词，但是现在要考虑的是接下来我们能想象的是什么？

11.3　个性化的医疗

可以让盲人重见光明的发明是可以改变患者一生的医疗技术。然而并不是所有的医疗设备都具有如此巨大的功效。大部分都只能给我们的日常生活带来一些较小的改进。但是，当这些医疗科技带的小量变化积少成多，结果就是人们的生活质量会有质的提高。

未来的医学很大程度上依赖于现有科技。最新的并不是技术本身而是这些技术怎么应用在临床上。我们重点关注以下技术：

1） 数字成像；
2） 电磁通信；
3） 自动监控。

以上的技术都已经在多种工业领域得到了实际应用，然而把它们应用在医学上还是需要创新和艰苦的探索，但同时也会产生崭新的应用。对于病人和医学从业者来说，最重要的是这一变化将把医疗卫生变成一种日常生活的常规，它们可以帮助人们：

1） 监控慢性病的发展；
2） 预测具有严重后果的疾病；
3） 在家中没有痛苦地度过最后的时光。

11.3.1　数字医学成像的进展

医学的最终目的是改进医疗保健。新的医学成像发展会使病人的诊治更加个性化和有针对性。成像、诊断、治疗计划也将根据病人的切实需要变得更加有针对性。甚至治疗也可以根据不同人的基因特征来量身定制。来看看我们已经取得了哪些进展：

数字化影像数据：早期的 X 光成像都要使用胶片底片。而现在已经可以将 X 光成像数字化。通过先进的数字信号处理技术，X 光信号能够在不损伤清晰度的情况下被实时转换为数字影像。数字化具有多方面的意义，包括减少了在底片上显像所耗费的时间和开销，并且作为一种更加可靠的媒介实现同步远程传播。

实时处理：实时的图像处理让我们有能力实现身体状态监控。在手术进行时使

用数字 X 光机，医生可以根据观察到的病人情况，及时调整手术。另外，实时的图像处理还增加了无创诊断的概率。例如以色列 GNOGA[㊀]公司使用摄像机在人体皮肤上无侵入地监控诸如血压、脉搏、血氧、二氧化碳浓度等生理指标，未来这种技术还可以应用在通过识别一些标志物来对癌症和慢性阻塞性肺部疾病进行诊断。

从低清晰度慢速到高清快速：相比于若干年前核磁共振缓慢的成像速度和低分辨率，今天的核磁共振已经能在很短的时间得到高清的图像。这些数字核磁共振仪能很灵活的成像，例如对自然站立时受力脊椎的扫描。有研究者使用漫射核磁共振的跟踪技术进行脑断层成像，用于对不同脑区进行研究。功能核磁共振可以快速地扫描大脑用于对神经冲动造成的信号变化进行探测。这些高清图片帮助研究者了解大脑是怎样工作的，这些成果有助于改进未来的成像设备和改善治疗。

从诊断到治疗：高强度聚焦超声（HIFU）是医护领域发展趋势之一，它降低了切口大小、恢复时间和感染风险。然而，不像其他技术，如机器人辅助手术，高强度聚焦超声技术再前进一步就会使有创的手术变为无创。经直肠超声[㊁]可以在不影响正常细胞的情况下杀死前列腺癌细胞。高强度聚焦超声还可用于灼烧止血，这在灾后救援、交通事故现场和战场救援具有重要应用价值。聚焦超声甚至可以应用在整容手术中，可以熔化脂肪，促进胶原修复用于祛痘。

超声的便携性：超声设备不断地变得紧凑小型，便携式甚至手提式超声将会逐渐取代传统的超声仪器。这样的便携性能让我们预见到医疗服务的巨大改变，病人再也不用像以前那样花很多时间到很远的地方接受医疗服务，而可以直接在家自己检查。它们还可以很方便地在偏远地区、灾区、病房、医疗救助站以及救护车上面使用。

无线连接：设备的便携性可以通过削减电线的使用而更进一步。使用宽频无线连接、波束发生器、换能器不但能降低使用超声探测电线带来的成本，而且使得设备的使用更加便捷方便。进一步地降低成本提高便携性可以让数字成像技术使用得更加广泛，同时可在新的领域和应用中实现治疗。无线的设计还可以用在 3D 探测上，以避免它需要较多的电线造成使用成本高且不方便。

多种成像模块的融合：将核磁共振、超声、数字 X 射线，正电子发射断层扫描（PET）、计算机断层扫描（CT）集成在一个设备中让医生得到更实时的信息用于指导治疗，并能减少耗费在每位病人身上的时间，提高医生工作效率。例如将 PET 和 CT 集成在一个设备中，PET 可以对生长的癌细胞进行扫描识别，而 CT 可以对癌细胞的生长位置、大小和形状进行描绘。

数字信号处理器（DSP，一种高效的实时数据处理设备）的发展也对实时成像

㊀ 来自 www. cnoga. com。

㊁ 来自 www. prostate-cancer. org/education/novelthr/Chinn_ TransrectalHIFU. html。

起到了促进作用。尤其是数据处理能力的指数化增长让这些技术在临床上得到应用。但为了让影像技术更为广泛的应用，芯片处理能力还需要提升几个数量级。这是一个巨大的挑战。

幸运的是，已经有半导体技术公司将他们的视线聚焦在上述的挑战上了。例如德州仪器在 2007 年设立了医疗业务部门。这种研究机构和科技公司的合作将使很多人们的梦想成为现实。

11.3.2　通信技术对医学成像的帮助

通信网络已经对医学成像起到了促进作用。这不但有效提高了病人的医疗服务，而且还为医疗服务提供者和医疗保险公司降低了费用。问题的重点也从原来的在哪里看病变成了现在的怎么看病。

远程医疗的概念是将病人的医疗数据通过网络数字化传输到医疗专家处。例如，24 小时无间断的放射科拍片服务已经得到了普及。在澳大利亚的悉尼或瑞士的苏黎世，医院急诊室通过宽带因特网连接到 NightHawk Radiology 服务器（www. nighthawkrad. net）并发送 X 光影像数据，这取代了以前要当地医院放射科医师进行通宵看护的方法。NightHawk 的专家根据传输来的 X 线数据进行诊断并将报告发回给急诊医生。

对于有些由于家境或者地理位置而得不到较好医疗服务的病人，结合影像的远程医疗可以提供及时的诊断。一个最好的例子就是心脏病学专家 Devi Prasad Shetty 医生使用宽带通信卫星网络对印度的偏远农村地区提供医疗服务[㊀]。今天，Shetty 医生的一个诊所在 24h 内可以处理多达 3000 份 X 成像报告。Shetty 的远程医疗服务对于印度这个每分钟就有 4 个人死于心脏病的国家无疑是具有重大意义的[㊁]。

相比于远程医疗，远程视频医疗[㊂]是通过视频会议的方法让医生对病人进行医疗服务。它在发展中国家和发达国家都被广泛用于提供医疗服务。远程视频会议往往需要结合医学成像系统，如超声成像，来进行远程会诊及提供医疗服务。这样的技术得到了政府的大量补贴，因为它能为那些医疗资源昂贵且稀缺的地区提供医疗服务。

有一个远程医疗的例子是 Missouri Telehealth Network[㊃]，它提供的服务包括远程皮肤学诊断，病人可在几百英里外远程将头皮的视频发送给皮肤病专家进行监控和诊断。视频会议技术让医生和患者可以像面对面一样交谈讨论病情。比如患有早

㊀ www. financialexpress. com/news/Everyone-must-have-access-to-healthcare-facilities-Devi-Prasad-Shetty/42099/。

㊁ www. abc. net. au/foreign/stories/s785987. htm。

㊂ www. telepresenceworld. com/ind-medical. php。

㊃ www. proavmagazine. com/industry-news. asp? sectionID = 0&articleID = 596571。

期（分期Ⅰ）黑色素瘤的病人通过和医生的远程交流，可以得到早期诊断，从而挽救他们的生命。

无论病人是因为距离远，还是成本高，没有医疗资源，工作忙，甚至仅仅是因为害怕而延迟就医，远程医疗能让他们明白接受治疗和忍受病痛之间的差别。医生使用视频会议系统和家用诊断设备给患者提供虚拟的上门医疗服务，就能够解决病人上述的那些顾虑。

对于那些住在偏远地区或交通拥堵的大城市的人来说[⊖]，远程医疗是很有吸引力的。对于那些由于身体原因不能亲自去看医生甚至是患有医生恐惧症的人来说，远程医疗也提供了一种就医方式。不管远程医疗正在帮助克服怎样的就医障碍，它都是一个实在的例子，说明医疗科技的发展是怎样替代别的就医模式为病人带来便利。

让我们看看医疗技术是怎么样帮助 19 世纪那个不愿意到远的地方接受医生诊断的隐士诗人 Emily Dickinson，如果她现在还活着，那场在 55 岁夺取她生命的突然失明可以通过现在的医学成像技术和通信技术得到及时的治疗。

未来医学技术在我们生活中的影响将会越来越大，想象一下浴室镜子的玻璃背后装有视网膜扫描仪用于监测视网膜病变的重要标志。在 Dickinson 的例子中，这个镜子能监测到她的眼袋越来越水肿这一失明的先兆症状，并且能这一信息通过集成的无线因特网反馈给她的专业医生。

和远程医疗一样，DSP 技术在现代医疗技术中也是十分关键的。DSP 提供了视频会议技术的编解码模块的处理能力。这些编解码的处理器将视频信息进行压缩，使其可以以电视信号的图像质量在低带宽的有线和无线网络中传输。这可以实现对网络速度有限的偏远地区进行远程医疗服务。将来压缩技术还将让远程医疗直接通过家庭网络和 DSL 连接实现。

DSP 为医疗成像提供了无损编解码的处理能力，使得图像在传输之后画面品质不变，不会影响诊断。DSP 的另外一个优势是可编程性，可以支持新的编解码算法，以方便日后软硬件升级，这样在一定程度上可适应未来医院和医生需求的变化。

11.3.3 自动监控

想象一下以下的家用无创医疗仪器：

● 固定在洗手间用于监控潜在症状的嵌入式仪器，例如通过自动分析尿液的便池来判断肾脏的感染或者糖尿病、高血压这样的慢性病的发展情况。

● 放置于洗手间的体重秤，用于监控人体体重和脂肪率的突然变化并自动将数据发送给医生，这种秤甚至可以根据医生事先确定的标准安排会诊。

⊖ www. columbiamissourian. com/stories/2007/05/12/improving-care-rural-diabetics

- 与一些已有的电子设备结合在一起的视网膜扫描装置，例如数码相机，可以提供诊断和治疗。如果这些设备可以连接网络，医疗数据就可以用于个人医疗。
- 安装在家里的传感器可以测量病人的走路方式，进而判断该病人是否处于癫痫发作状态。
- 连接到医疗服务提供商网络的远程监控设备。例如一种陀螺仪用于监测老年病人是否摔倒，如果病人摔倒，相关的数据将会在医疗服务商这里存档并报告给病人的医生[⊖]。另外，它还会对久坐不动进行监测，这个可能是一种生理或心理问题的标志。
- “个人区域网络（PAN）”是指将很多设备整合起来对人体多项生理参数进行有规律的无创监测和记录。通过这些信息的关联对一些更加复杂的生理情况进行判定。

以上的这些例子会改变我们对于医疗服务的做法。医疗护理不像之前那样被动且需要病患安排特定的时间就诊，它变得更加频繁且不需要我们花太多的精力。实时数字化监控可在情况变得不可逆转之前就识别出病灶，让人们随时都了解自己的身体状况。同时还减少了医院管理疾病信息的负担，而且病人接受的医疗服务相对于他们自己花时间定期去医院检查也更加细致全面。

对于那些很忙没有时间去看医生的人或者有就医恐惧症的人来说，这个技术能提升他们的医疗看护。对于其他或是太忙，太懒或是太不注意定期做身体检查的人来说，这个技术可以保证疾病在变得糟糕之前就会被发现。当医疗护理变得自动而持续时，提供医疗服务的成本也会大幅度地下降。

11.4　未来科技

很多即将出现的技术都是非常激动人心的，看起来仿佛都是来自于未来，只会在梦中实现。如果它们能够真正实现，那该是多么令人兴奋啊！下面来看看引发科技创新的因素。

在晶体管发明之后的这几十年，集成电路、微处理器、DSP 等技术已经影响了人们生活的方方面面。这段时间里，我们看到计算机从一个庞然大物缩小成口袋大小。下面我们将会看到计算机从口袋大小缩小为可以嵌入在其他系统，或者甚至可以嵌入在我们的衣服和身体内部的子系统。

科学技术创造了我们现在的世界，很多人会认为科学技术是医学成像和创新的驱动因素。但事实上不是这样的，例如计算机变得更小并不是因为科学技术可以使他们变小，而是因为人们不得不将他变小。是人们对便携式计算机的需求而不是技

⊖ http：//ieeexplore. ieee. org/xpl/freeabs_ all. jsp？ tp = &arnumber = 1019448&isnumber = 21925。

术，让黑莓、Iphone 变得只有口袋那么大。这个观点是非常重要的，即

科学技术并不能带动创新，而是创新带动科学技术的发展。

11.4.1 目标

科学技术领域的革新是由人们的需求和市场来引导的。同样的，在医疗技术方面的进步，是由病人的需求来决定的。

科学技术的进步是激动人心的，然而它很容易让人们忘记这些了不起的进步是用来做什么的。无论是卫生间镜子里的视网膜扫描仪还是家用超声仪，实际上这些技术最大的受益者是病人。科学技术的进步让医疗更加个性化，让病人可以不出家门就得到医疗服务，也可以通过疾病的早期诊断和治疗，大大提高了医疗服务的效果。

同时，科技的进步也使得医疗成为人们生活中的一部分。想象一下你可以在每天早晨起床刷牙的时候就顺便做了一次口腔检查，而不是每年只做一次。这对于那些有慢性病和晚期疾病的人来说是很有意义的，因为他们可以过正常的生活，而不用每天待在医院里。

医疗服务是围绕着病人来展开的，而医学技术的发展是为了解决人们的重要需求，如本章节之前介绍的一样，包括掌握慢性病的情况，预测疾病，并让人安详地度过最后的时光。

11.4.2 对科技的期望

了解了需求决定创新后使得我们可以用不同的视野来看待科技。因此讨论未来的科技将会是怎样的比讨论如何实现它们要来得更有意义。例如我们可以预测一种可以克服现在集成电路制造极限的技术，虽然目前我们并不知道这样的集成电路具体是什么样的。确实我们还可以通过对技术发展的合理推测，来预见可能的未来。

让我们先来看看闻名集成电路制造业的摩尔定律。摩尔定律告诉我们一块芯片上的晶体管数目每隔 2 ~ 3 年就会翻一番。1965 由 Gordon E. Moor 联合创办的 Intel 在过去的 40 年里完美地印证了摩尔定律的正确性，如图 11-2 所示。

实际上，摩尔定律使得集成电路的价格不断下降，工作效率和散热效率的提高也使得价格不断下降。

当我们展望未来，可以预期摩尔定律将继续成立。也就是说，每 2 ~ 3 年，一块硅片上晶体管的数目集成度就要提高一倍，而价格却不会发生明显变化。而这对医学成像技术创新意味着什么呢？在 2020 年，一块包含十亿晶体管的硅片只需要 1 美元。那时一个高端处理器的价格只要 50 美元。可以想象一下五百亿个晶体管可以完成多么庞大的计算。

当然在这个过程中也会遇到以下困难：

1）集成电路的设计费用将会急剧增加；

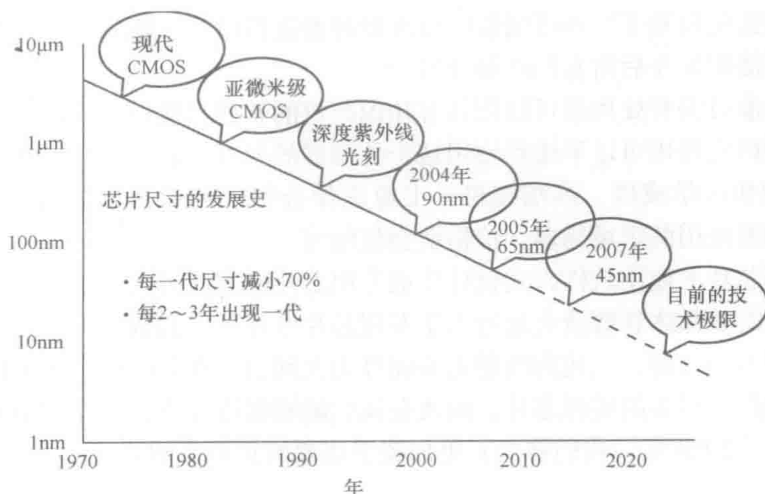


图 11-2 过去 40 年处理器的发展趋势图

2）集成电路的性能将不再满足摩尔定律；

3）功耗必须被有效控制；

4）数字晶体管将和模拟器件不再兼容。

11.4.3 发展的成本

20 世纪 90 年代，德州仪器发明了这一种新的集成电路技术，使用这种技术可以将一亿个晶体管集成在一个集成电路中。在那时，一般的个人计算机上除去存储器之外只有不超过一千万的晶体管（作为一个短的注释，新处理节点的尺寸一般是原来节点的 0.7 倍，这使得在相同的死区内增加了 1 倍的晶体管数目）。

有了这样一个高集成度的集成电路，我们可以拿它来做什么呢？一个更难的问题是需要多久才能在一个有一亿晶体管的器件上设计完成电路呢？计算一下，如果花费在每一个晶体管上的时间是 1h 的话，那么整个工程需要 50000 个工程师一年的时间来完成，显然这实际上是不可能完成的。德州仪器和其他的集成电子公司通过重复使用知识产权的方法来解决这个问题，后面我们还会讨论这个话题。

设计一款集成电路的最大成本在于制造设计工具，这个成本往往是在百万美元的数量级上［忽略在高纯度硅片制造（IC wafer fab）上花费的上百万美元］。如果这样的芯片可以进行大规模的生产，那这样的成本是可以接受的。例如如果生产一百万个，那平均下来每一个设计工具成本只有 1 美元。而如果只能进行小规模的生产，成本就会高出很多。例如一款只生产 10000 个芯片的设计平均下来单个成本在 100 美元。

所以只有生产量足够大的芯片才是值得去做的。而大部分芯片应用（不仅仅是医疗设备行业的应用）的使用规模是有限的，因此这些应用很少拿集成电路设

计去做而往往使用基于一些可编程的标准处理器进行设计。随着设计工具成本地不断增加，可能影响今后所有的产品开发。

因为标准可编程处理器可以把具有知识产权的软件直接嵌入处理器，因此可编程处理器的研发费用可以平摊到使用这个处理器的所有产品中，甚至有些产品是跨行业的（例如医学成像、高端相机、工业成像分摊了成像器件的费用）。也就是说，处理器能应用的领域越多，价格就会越便宜。

在通用芯片上使用软件方式设计生成专用芯片的方法是很不经济的，也就是说最终设计所需的晶体管数量会远远大于专用芯片设计所需的数量。然而，根据目前集成电路技术的发展，上述的问题也不能算为大问题。在 20 世纪 90 年代，有着比我们所知功能多得多的处理芯片，而现在我们能够制造比我们所需容量大得多的处理芯片。到了 2020 年，我们将会有更加超乎想象的集成度的芯片。

11.4.4 性能

几年来，集成电路的性能和价格的发展规律一直符合摩尔定律。然而如果我们测试它们的原始性能，也就是一个处理器能够执行的循环数量，实际上早在 20 世纪 90 年代初期它就已经背离了摩尔定律。除此以外，通过处理器结构的变化，如多级流水线和多级缓存，处理器的性能还是遵循摩尔定律在不断翻番。这些性能改变是基于损耗更多的晶体管来实现的。

通过改变处理器的硬件结构提高其性能，在某种程度上只能算是一种花哨的方法。例如多级流水线让多个指令可以同时执行，但这样的硬件改进也只能将效率提高到这种程度了。缓存显著提高了存储性能，然而多级缓存会挤压掉一些资源，反而让系统变得缓慢。

除此之外，依然有很多别的办法通过硬件设计提高处理器的性能。但为了获得性能上质的飞跃，人们把目光转向了多处理器结构，又叫多核。它的核心思想是对于一项工作，两个处理器的速度会是一个处理器的两倍。多处理器结构在使性能产生了一次飞跃的同时也使得处理器的结构更加复杂。不断增加的复杂度就需要更复杂的开发环境为开发者隐藏其中的复杂度。

11.4.5 多处理器的复杂度

为了理解复杂度对多处理器设计的影响，我们需要了解 Amdahl 定律。简单地说，Amdahl 定律是说在某些时候使用更多的处理器来解决一个问题，实际上让处理速度变慢了。例如，当你开车从 A 到 B，是不能通过使用多辆车子的办法来提高速度的。事实上如果不考虑交通堵塞，使用多辆车往往会让你变得更慢，因为你需要停车，下车，换车后还要加速。

同样的问题存在于一个不能并行化的算法中。让算法进程在性能相同的处理器之间进行切换会让总的执行速度变慢，这是因为增加了多核之间分割切换的任务代

码。工程师称这样的情况叫“Amdahl 不友好（Amdahl unfriendly）”。

Amdahl 友好是指很容易分割成多个小任务进行并行处理的任务，这种任务非常适合 DSP。试想怎么样将视频信号分割成一小块一小块，因为每一块之间都是相对独立的，因此就可以同时进行并行处理。

每一块任务的大小取决于所使用的处理器。例如对于德州仪器的串行视频处理器（SVP），它包括 1000 个可以同时处理一横行视频像素点的 DSP。像这样 Amdahl 友好的任务就可以并行化处理，剩下的架构系统和开发环境的工作就简单了。

Amdahl 不友好的任务目前为止比较难解决的是分割问题。现在很多高校中有关多处理器的研究都集中在这个问题上，如图 11-3 所示。



图 11-3　通过并行化得到更高性能——多 DSP + 柔性协处理器

11.4.5.1　多处理器元件

虽然有 Amdahl 定律的限制，多处理器依然是改进处理器性能非常好的办法。在我们考虑怎样让多处理器发挥最大效率的工作之前，先回答“什么是处理器?”这个问题。毕竟处理器的种类实在是太多了。

- 通用处理器：如 ARM 核，MIPS 核，奔腾系列处理器。
- 特殊用途处理器：如 DSP，图像处理单元（GPU）。
- 可编程加速器：如浮点单元（FPU）和视频处理器。
- 可配置加速器：与可编程加速器相似，但是适用于一些如滤波、传输之类的特定场合。
- 固定功能加速器：与可编程加速器相似，但可以用在抗混叠音频滤波器这样的单任务上。
- 可编程硬件模块：如现场可编程逻辑门阵列（FPGA），可编程逻辑器件（PLD）等。

大体来讲，“多处理器”是指不同的独立元件的多处理方式，而“多核”是指同一个器件上的多处理方式。对于 DSP 而言，这个区别很重要。在 DSP 应用中，出现并行作业的情况更多。例如对于处理音频，视频\图像或者通信的处理器要进行合适的分配以达到最大的效率。相比而言，通用的算法使用不同处理器元件组成的阵列可能会更好地实现。

除了所有这些挑战，多处理的开发会改变集成电路、电子学以及医疗设备的设计。目前，多处理方式还没有被完全研究透彻，而且进展也会比较慢，因为预计需要超过10年的时间才能让大学实验室内的研究成果转变为成熟的应用。就目前来说，我们不得不习惯于多变的多处理器结构，并尽力把它们的性能用好。

11.4.6 能耗

与效率和成本相关联的能耗问题也是目前很多研究的重点。当德州仪器在20世纪50年代中叶发明了可以展现晶体管价值的Regency收音机的时候，就指出了能耗的重要性。当时那是第一个晶体管收音机，需要电池供电，因此低能耗就是相当重要的问题。

20世纪70年代当计算器出现的时候，能耗的重要性再次被提出。虽然当时的计算器可以靠插座供电，但有时候附近并没有插座，这使得使用非常不方便。后来出现了可以依靠太阳电池的LCD计算器，低能耗设计就显得更为重要了。

在20世纪90年代初期，能耗问题成为数字蜂窝电话设计的瓶颈。当时有人直接告诉德州仪器如果能耗问题不能很好地解决，他们将使用别家供应商的器件。

有了这样的警示，德州仪器在随后20年里的处理器设计中都非常重视能耗问题。其中一项重要的降低能耗的发明将曾经巨大的无法移动的超声仪革命性地变成了可携带甚至可以手持的超声设备。

图11-4显示了DSP发展历史中，能耗问题是怎么样逐步得到改进的。其中MMAC（每秒钟可进行百万次乘法的累加次数）用来定量化描述DSP的性能，图中显示了它的能耗是怎样在每18个月降低一半的。因为这张图是TI的一个高级工程师Gene Frantz发现的，因此这种能耗效率的提高趋势被称作Gene定理。

需要注意的是，这样的趋势在最近几年变得平缓了，因为集成电路技术中的漏电功耗几乎和有效功耗相同了。就像其他问题一样，一旦了解了这个问题，那么在未来就一定可以解决。现在来关注一下能耗的下降趋势。

11.4.6.1 未来的低能耗

未来的集成电路还是会依循着Gene定理的方向发展。其中两个理由就是更低的工作电压和额外晶体管的可用性。

能耗降低的原因很大程度上是因为供电电压降低了。在过去的20年里，供电电压从5V降到3V再降到1V，这还不是终点。目前有研究表明处理器可以在0.5V甚至更低的电压下工作[5]。

晶体管更高的集成度可以提高器件的功能，也可以在功能不变的情况下降低能耗。最简单的方法是将那些没有用到的单元关闭，以降低能耗。尤其对于主处理器，当不用到它的时候关闭它能有效降低整个器件的能耗。MSP430采用的就是这种策略[6]，它会根据要用到资源的大小将一些模块打开或者关闭。这是一种特别有效的电源管理方式。

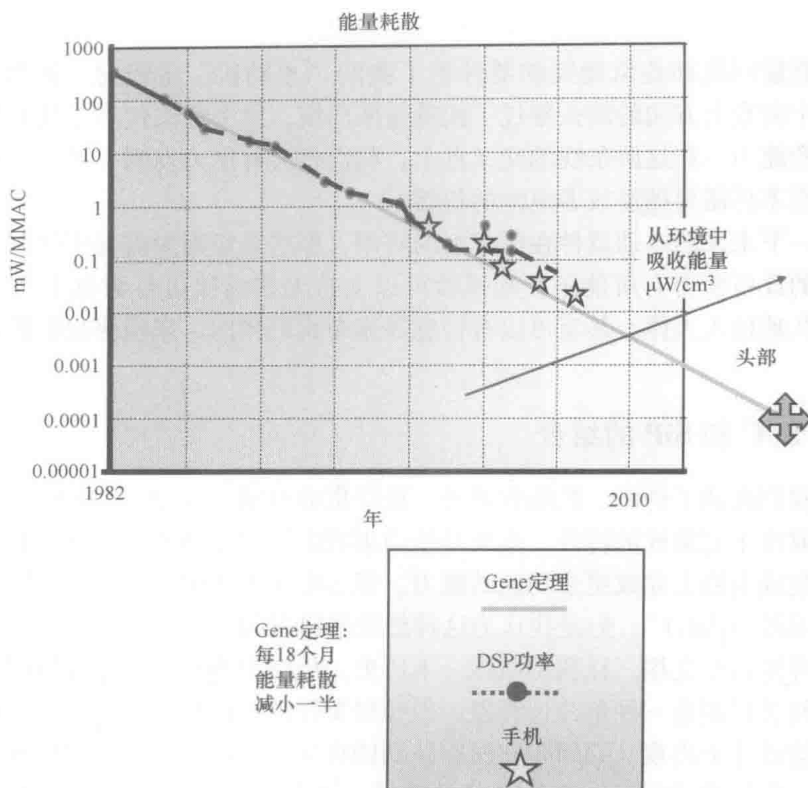


图 11-4　Gene 定理，使用 mW/MMAC 为单位的热效率变化趋势，MMAC 是 DSP 的表现单位，箭头指示的是从环境中获取能量的能力

也可以通过多处理器的方法来控制能耗，虽然这种方法会需要更多的晶体管。一个在 100MHz 主频的处理器上工作的任务可以在两个 50MHz 主频处理器上工作得一样快。根据电能的计算，一个 100MHz 的处理器的能耗和两个 50MHz 的处理器的能耗，在供电电压一致的情况下，是一样的。

根据集成电路的特性，50MHz 处理器的工作电压可以比 100MHz 处理器的工作电压小，而电能是与电压的二次方成正比的，因此两个 50MHz 处理器的总耗电量将会小于一个 100MHz 的处理器。

两个慢的处理器需要的晶体管数量是一个快处理器的两倍，这就要在能耗和资源耗费上进行权衡。将来我们可以做出集成度更高的处理器，因而通过多处理器的方式降低能耗是可行的。

11.4.6.2　永动机（Perpetual Devices）

对于集成电路的能耗会持续下降有信心的同时，我们可以开始思考怎样来利用这些技术。一个有趣且吸引很多关注的应用领域就是能量回收。能量回收是基于环境中有很多可以利用转变为电能的能量[7]。这些能量可以来自于光、振动、温度

的变化。

结合能量回收和超低能耗的器件给了我们“永动机”的设想。回到图 11-4，图中有一个向右上方向的箭头穿过了能量递减曲线，这个箭头代表了我们从环境中回收能量的能力。在这两条线的交叉点上，我们将会有能力发明一种可以从环境中获得能量而不再需要插座或者电池的仪器。

想象一下未来的永动器件在医疗上的应用，那些曾经因为需要更换电池而不可植入体内的设备变得有可能了。起搏器可以支持无线连接进行数据上传，Eyecam 也可以永久地植入人体，甚至可以有传感器遍布我们体内，来检测我们的心脏并清洁血管。

11.4.7 SoC 和 SiP 的结合

目前我们强调了价格、性能和能耗。最终集成电路是否能作为医疗成像的一个基础还是取决于它集成的特性。集成是指当集成电路中晶体管的数量增长时，我们在这单一集成电路上完成更多功能的能力。很多电子工业的人认为集成的最终结果是“片上系统（SoC)”。但是我认为这种想法是错误的。

为了理解这个立场，让我们回顾一下历史。历史上当德州仪器开始制造计算器时，它的初衷是制造一种单片计算器。但是很奇怪的是这样的设计再也没有在德州仪器的其他设计上出现。原因是它没有找到能将显示、键盘、计算器集成在一个片上的方法。我们设计的是一个片上子计算器，不是整个系统，只是其中的一个部分。也许我们可以将这种设计称作“片上子系统”（SSoC)。

当我们如今看待这个技术，也能得出同样的结论。没有人会将整个系统设计在一块片上。在实践中最好的情况是当我们完成了一个系统的设计后，会发现它其实也只是一个更大系统的一部分而已。从另一个方面来说，部分的模块化设计一个 IC 芯片（如一个高应用量的设计可以通过平摊制作成本而降低每个芯片的单价)，可以在更多的场合得到应用。

因此我们要将焦点转换到另一种未来系统集成方式上去：系统封装（SiP)，图 11-5 显示了 3 个器件集成的阶段及其发展步骤。第一个阶段，设计在印制电路板（PCB）上，这一阶段很容易被系统设计员所接受；第二个阶段，多种集成电路被封装在了一个包裹中；第三个阶段也是最后一个阶段是将所有的元件集成为一个片上系统。

当一个系统已经是片上系统了，它有可能会从属于一个更大的系统中。这样，片上系统 SoC 的阶段就不是稳定的，它有可能被划分到第一阶段，也有可能处在第二阶段。当我们继续增加可用晶体管的数量并降低成本时，这些子系统以及它们所代表的知识产权会更多地落在第二阶段的节点内。

然而这并不是片上系统不能最终实现的唯一理由。数字集成电路处理技术在更低的电压下用到了更多的晶体管，但现实世界不是数字的，也不符合这样的趋势，

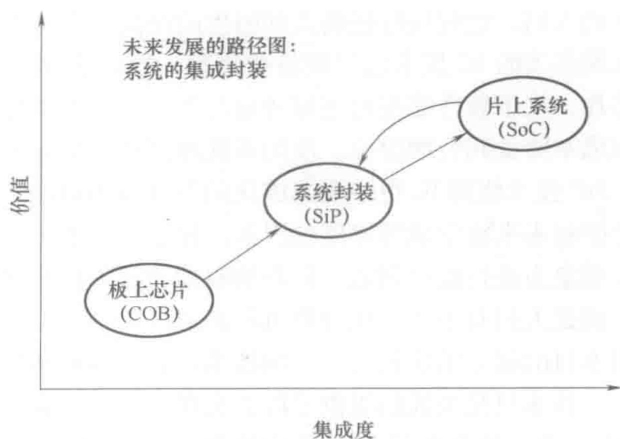


图 11-5　元件集成化的路线图

并且模拟电路和射频电路的电压往往很难降低。

为了设计 IC 片上系统，需要单一的制程技术。但是在模拟和高频电路上实现数字电路会增加成本。同样在数字电路上实现高频和模拟电路会显著降低信号的完整度。唯一有效将所有电路整合在一起的方法就是使用合适的技术开发各种不同的集成电路，并使用 SiP 技术将它们结合在一起。

事实上 SiP 比 SoC 更加有效，这对于我们来说是一个好消息，将所需的 IC 器件去掉外壳后集成封装在一个芯片中，可以实现完整片上系统的所有功能。最大也是最重要的不同在于使用 SiP 可以在几个月内而不是几年的时间就完成一个新的 SoC 的设计。

可编程处理器可以以相对低的成本应用在更多的领域，可以让开发者做出高质量、应用在特殊领域的 SiP 系统，这称之为“精品 IC”。因为开发者可以将不同的模块组装到一个封装中，而完成的系统和一块 IC 有着相同的成本。因此 SiP 在市场推广、应用特殊化方面具有优势。这肯定会给元器件的“一站式购买”带来新的意义。

11.5　放眼未来

到现在已经讨论了很多将会在未来出现的技术，在这一章中读者也了解到了很多关于最新医疗仪器的进展，有的都甚至像科幻小说一样。其实它们中的大多数是建立在已有的且论证过的技术上，如数字成像、通信技术、自动化监控技术。这样的技术可以改变我们进行医疗的方式。

对于普通人甚至像 Emily Dickinson 这样的人，不断涌现的家庭无创诊断技术可以使他们在病情恶化且威胁生命之前就可以用比较舒适的方法进行诊断和治疗。而

对于那些偏远地区的人们，远程医疗把病人和医生的距离大大拉近了。

与医疗设备发展相关的 IC 技术已经或将要实现。摩尔定律继续为我们提供越来越高集成度的芯片，基于软件编程的更加通用的芯片会大大增加它们的使用数量从而使每块芯片的成本降低到合理价位。使用多处理器技术会提供更高的性能和更低的能耗。最后，SiP 技术使得 IC 更小更集成化的设计成为可能。

技术已经不是限制未来医学成像发展的因素。相反，技术更像是试验箱。在其中，我们能够发挥想象力进行设计创造。创新的驱动力并不是将计算机缩小到可以放进口袋的技术，而是人们对于小体积计算机的需求。

医疗产业的根本目的就是治病救人，一项技术是否会出现和其发展的快慢完全取决于病人的需求。技术只是为我们提供手段去实现它。因此如果你要问未来的医学成像会是什么样子的，我会告诉你：我们想要它是什么样的，它就会是什么样的。

奇迹正在发生。

参考文献

1. G.E. Moore, Cramming more components onto Integrated circuits, *Electronics*, 38(8): 114–117, April 19, 1965.
2. T. Lewis and H. El-Rewini, *Introduction to Parallel Computing*, Prentice-Hall, Inc. 1992.
3. SVP For Digital Video Signal Processing, Product overview, Texas Instruments, 1994, SCJ1912.
4. M. Riordan and L. Hoddeson, *Crystal Fire: The Invention of the Transistor and the Birth of the Information Age*, W.W. Norton and Company, 1998.
5. A.P. Chandrakasan et al., Low-power CMOS digital design, *IEEE J. Solid-State Circuits*, 27(4): 473–484, April 1992.
6. C. Nagy, Embedded Systems Design Using the TI MSP430 Series (Embedded Technology), Newnes, 2003.
7. S. Roundy, P.K. Wright, and J.M. Rabaey, *Energy Scavenging for Wireless Sensor Networks*, Kluwer Academic Press, Norwell, MA, 2003.

第 12 章　半导体探测器在医学成像中的空间和频谱分辨率

Björn Heismann 著
陈辰星　陈星　译

12.1　引言

医学成像设备通常使用γ射线和 X 射线来生成人体内部图像。单光子发射计算体层成像（SPECT）和正电子发射型计算机断层显像（PET）系统是通过检测放射性核素示踪剂发出的γ射线来成像的；计算机化断层显像（CT）、放射线成像和胸部肿瘤 X 射线透视系统则是测量人体 X 射线的衰减来成像。图 12-1 概述了单光子发射计算体层成像（SPECT）、正电子发射型计算机断层显像（CT）及放射线成像设备的工作模式。

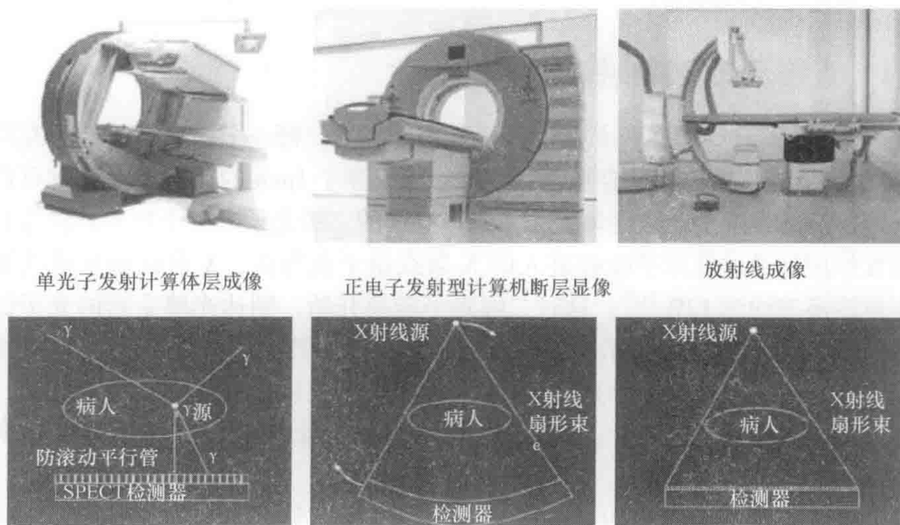


图 12-1　单光子发射计算体层成像（SPECT）、正电子发射型计算机断层显像（CT）及放射线成像设备

这些系统的图像质量和使用剂量受到所用射线探测器的影响。从早期阶段起，

基于 NaI、BGO、LSO、GOS 和 CsI 等材料的闪烁探测器实现了射线检测的第一个步骤[1]。近些年，越来越多的科研及商业活动将转换半导体探测器用于医学成像。对于低能量 X 射线，非晶硒探测器常规性地应用于乳房 X 射线透视探测器；对于高能 X 射线及 γ 射线，CdZnTe 和 CdTe 则已经是关注的焦点。用于心脏学、亲肿瘤显像和小型动物成像的单光子发射计算体层成像的原型机已经存在（参见本章参考文献［2-4］），作者提到了这些原型机改善了的频谱分辨率，并强调了其在双同位素成像上的潜力。对 CT 来说，直接计数转换电子的原型系统已经付诸生产并通过了评估[5-8]。大于 10^8 当量每平方毫米秒的高能 X 射线被认为是主要的挑战，其中一个主要的原因就是 CZT 的动态材料特性。此特性表现出一些缺陷，如 Te 的掺杂及并发的空穴迁移会导致 CZT 探测器在医用成像 X 射线粒子下产生极化[9-12]，该现象的主要原理在于半导体中动态空间电荷的产生降低了电荷的移动特性。半导体探测器用于医学成像的潜在优势主要在于它们的空间及频谱分辨率。在这一章，我们分析在闪烁探测器及半导体探测器两者中的信号传导。作为应用实例，我们主要关注 CT 探测器，相应选择几何像素、闪烁材料还有电子读数（electronic readout）这几个指标。作为性能指标，我们使用调制传递函数（MTF）来评价空间分辨率以及探测器响应函数（DRF）$D(E, E_0)$来分析其频谱特性。应该注意到，由于不存在诸如材料缺陷导致的性能下降，结果表现出了更高的性能上限。

12.2 探测器的物理性质

12.2.1 直接及间接转换探测器

图 12-2 是基于 GOS 闪烁材料的间接转换探测器。每一个像素点都被填充向后散射的 TiO_2 粒子的环氧树脂复合物包围。尺寸小于等于 1mm 的典型像素点就可以被得到。一个标记的光感受器检测每一个像素点底面的二级光子。一个探测器像素点上的主要相互作用是通过钆原子吸收进入的 X 射线量子获得的，X 射线能量被转换成光子，能量转换率约为 12%[13]。这时二级光子转换开始，到达光感受器的光子促成输出能量信号 E_0。射线成像技术及乳房 X 射线透视探测器沿用相似的设计，CsI 通常被用作闪烁体，由于其本身的垂直针状结构，CsI 具有提供内在导光特性的优势，因此也就不需要向后散射的隔离片。这就能在降低终止能量和信号速度的情况下改善探测器分辨率。

在两个主要影响像素化闪烁探测器的空间和频谱分辨率的物理效应：一是主要的能量沉积还没有完美富集。对于高 Z 钆原子来说，射线吸收由光电效应决定，这产生了数个平均自由程在 100μm 量级的荧光逃逸光子。它们可能会在像素腔内被重新吸收，并在相邻像素中被标记，或者完全逃离探测器腔。二是光的传输受到光学串扰的影响。隔墙被设计成限定的厚度来完善总体使用剂量和光输出，结果很大一部分光

被转移到邻近的“错误”像素点（见图 12-2）。

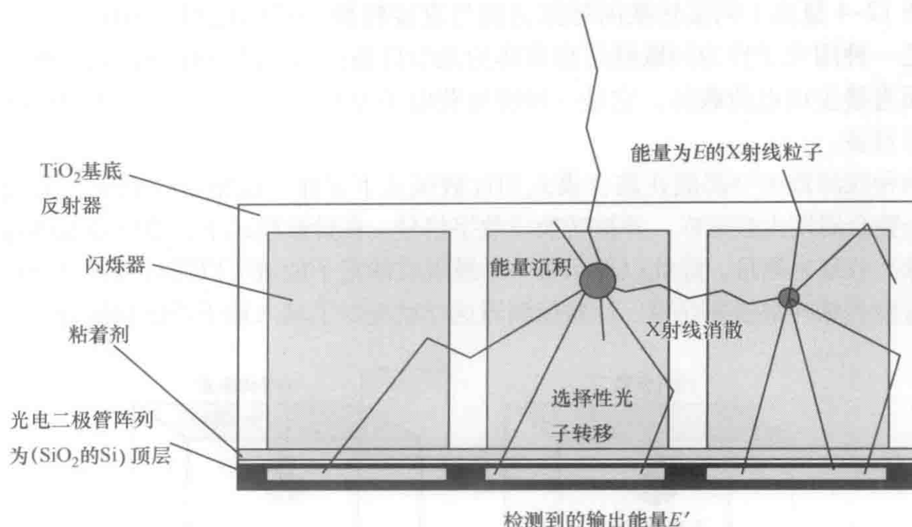


图 12-2　间接转换探测器的例子：CT 闪烁探测器概要图表

CZT 直接转换设计概要图如图 12-3 所示，采用了在半导体腔底面上附着像素化阳极的共阴极通用设计。像素点由数个 100V/mm 的漏斗状电场产生，主要的能量沉积的物理性质与间接转换探测器的物理性质相似。但是，沉积的能量转换成电荷而非光量子，空穴与电子被隔开并被电场加速。电子脉冲信号也包括在电极中，主要信号脉冲是当电子在腔体靠近阳极区域遇到更强的弯曲电场时产生的。

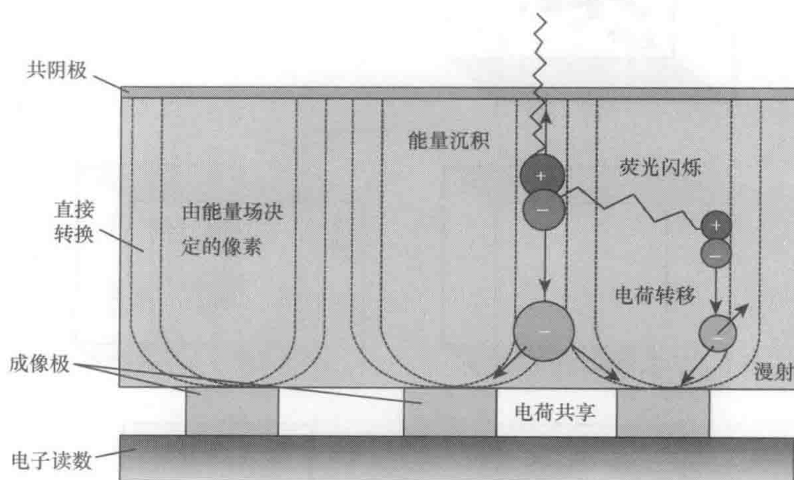


图 12-3　CZT 直接转换设计概要图

主要信号衰减机理也与间接转换闪烁探测器相似：第一，发生了荧光散射。由于较低的 K 边缘能量，CZT 荧光量子的平均自由程大约为 100μm。像素尺寸越小，荧光串扰就会更明显地影响探测器的工作。第二，电荷信号传导受到电荷共享的影响[14]。移动

的电荷云也会在相邻像素上诱发电子脉冲，这种脉冲主要位于像素场的底部。

图 12-4 概括了间接转换闪烁探测器与直接转换半导体探测器的区别。闪烁探测器是一种用光子作为间歇性信息载体的光学设备；直接转换探测器则忽略了光的转换而直接生成电荷载体，它是一种能捕获电子及空穴来将事件信息转换到电极上的电子设备。

两种探测器类型都能在整合模式和计数模式下工作。在整合模式下，电荷信息在一个整合周期内被采样，并被转换成数字信号。在计数模式下，事件总数通过计算电荷脉冲数量来测量。除此以外，每一个被吸收的量子能量可以通过测量每个量子的总电荷量或脉冲幅值来获得。计数探测器这样就提供了输入量子场的频谱分辨率。

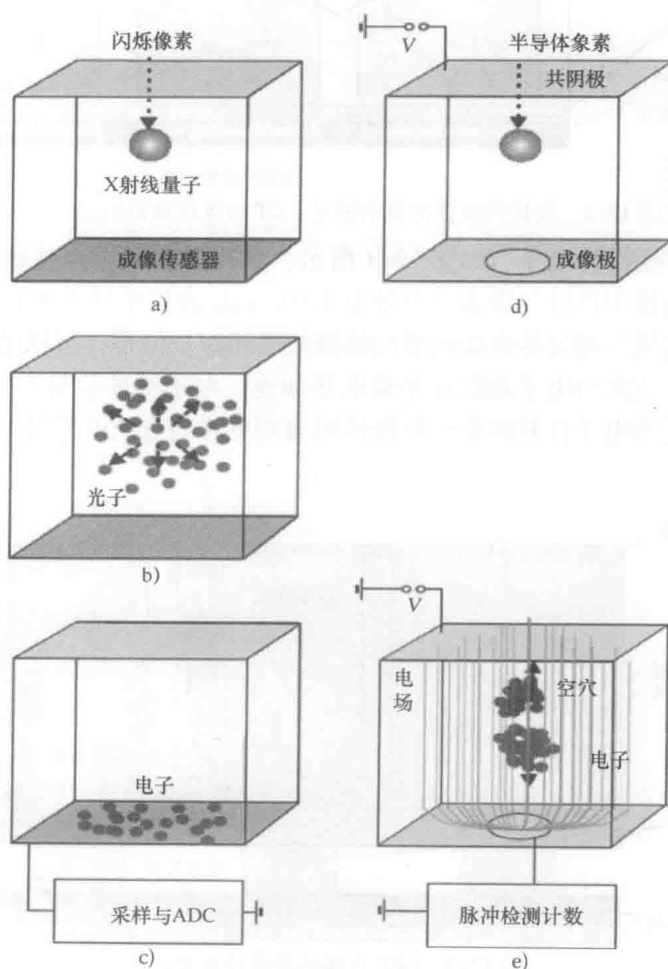


图 12-4 间接转换探测器（a~c）和直接转换探测器（d~e）的信号转换步骤

探测器的参数比较总结在表 12-1 中。对于闪烁探测器来说，一般选择 1.4mm

厚、像素尺寸为 1.2mm 的 GOS 材料。直接转换探测器有工作在 700V 偏置电压下材料厚度 2mm 的 CZT，像素面积为（450μm）^{2}。在这个像素尺寸下，荧光串扰作用显著。这种选择大多反映高分辨率的情况。直接转换探测器和闪烁探测器的空间分辨率是没有直接可比性的。这个设定是用来检查直接转换探测器是否可以在合理的频谱分辨率条件下改善空间分辨率。

表 12-1　探测器仿真参数

	间接转换	直接转换
材料	Gd_2O_2S：Pr	CdZnTe
厚度/mm	1.4	2.0
像素尺寸/mm	1.2	0.450
加速电压/V		700
门限噪声/(keV RMS)		3

注：表中忽略了在间接转换探测器中产生的电子噪声，它对于空间和频谱分辨率影响不大。3keV（方差）的门限噪声被假定在直接转换方法中。

12.2.2　信号传输过程

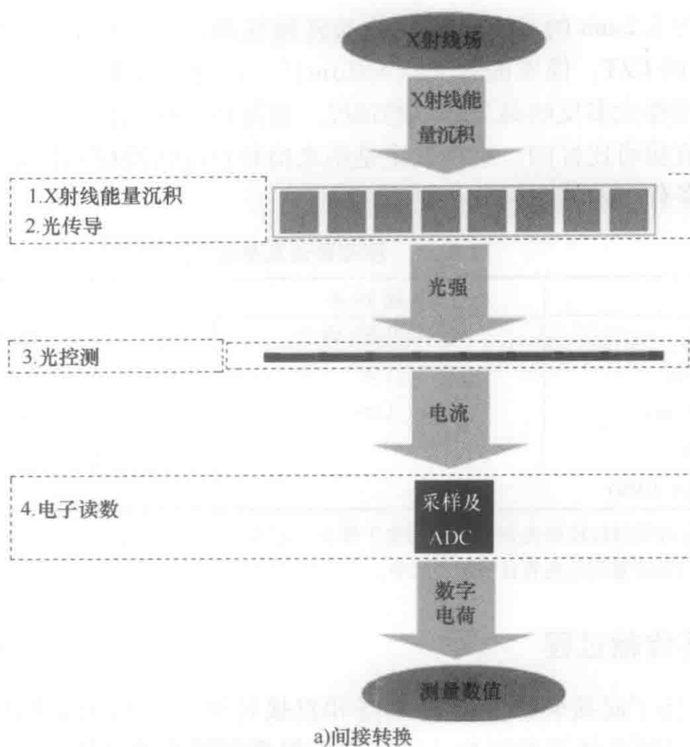
图 12-5 概述了间接转换整合探测器和直接转换计数探测器的级联系统原理（CST）模型。级联系统原理模型已经应用于很多探测器的评估，尤其是纯平面板的射线成像和乳房 X 射线透视探测器[15]。

在图 12-4a 中间接转换探测器有如下信号转换步骤：第一，X 射线或 γ 射线量子被吸收，其能量被转换成光子；第二，光子通过闪烁装置；第三，光子以电流的形式被光感受器检测到；最后，电流信号被 ADC 采样转换成数字信号。图 12-4b 中描述的直接转换探测器的第一步也是由 X 射线的能量沉积组成的，至此电子云及空穴生成；第二步，产生的电荷流向电极，形成电流脉冲；最后，电流脉冲以电子读数的形式被检测到。

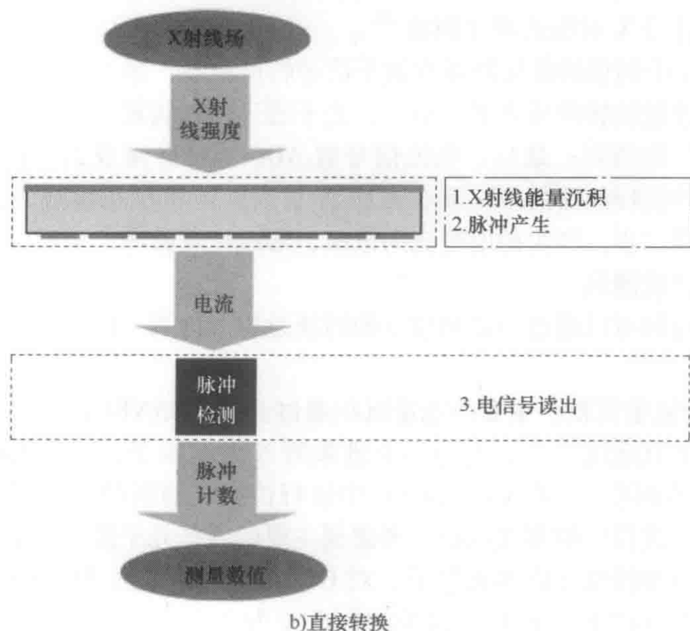
信号传导过程可以通过一系列独立的转换过程来仿真。间接转换探测器的步骤如下[13]：

1）主要的能量沉积。主要的能量沉积通过基于 GEANT4 粒子交互仿真框架的蒙特卡洛仿真工具建模[16-18]。对每一个进来的 X 射线粒子，空间能量沉积在一张 10×10×10 三维网格（sub-voxel grid）中进行仿真。瑞利散射和康普顿散射的逸出过程导致每一进程中的多次沉积。考虑到主要的闪烁光子发射能量，主要的能量沉积的每一部分被转换成许多光量子。对 Gd_2O_2S：Pr 来说，转换成光子能量的转换增益通过计算可得 $E_c=0.12$，相关的标准差为 $\delta(E_c)=0.04$。作为第一步的结果，我们得到了一份独立能量沉积过程的查询表。通过大量重复的能量沉积（10^6 及更多）可避免系统误差。

2）光传导。第二步描述了光传导到光敏感器件像素点上的过程。光子追踪的



a)间接转换



b)直接转换

图 12-5 级联检测模型

蒙特卡洛仿真方法实现了在整个检测系统中追踪光子轨迹，直到光子在一个像素点上被光感受器阵列检测到，或者被腔吸收消失，或者闪烁逸出。光子交互过程包括光散射、光子重复吸收和扩散以及在像素间隔板上的镜面反射。相关的光参数可从实验结果中获得。对于特定的光子起始位置，光感受器像素中光量子的平均检测概率就得到了。

3）光探测。已经到达光感受器像素点的光子被转换成电荷。考虑到光感受器的光依赖性量子效率 $\beta(\gamma)$，第三步的结果就是我们得到每一个像素点的光电流。

4）电子读数。在最后一步，光电流被采样为电压并数字化。对于医学 X 射线应用，Σ-Δ ADC 是常用的 ADC 设计，同时也可用电荷耦合振荡器来直接测量电流。电子读数通常具有有限的线性度和额外的偏移噪声。在本章的结果中，非线性和电子噪声由于影响不大可以忽略不计。

对于给定的探测器几何结构、X 射线量子输入频谱和场分布，可得到闪烁探测器的平均信号。

图 12-4b 中所示的直接转换探测器信号链的建模如下[19]：

1）主要的能量沉积。主要的能量沉积过程和闪烁模型相似，不同的是用 CZT 代替了 GOS 材料作为吸附器。

2）脉冲产生。详细的电荷传导模型可以参考 Eskin et al.[20] 的工作。局部加权电压可以为探测器中的任意电荷起始位置计算信号脉冲形状[21]，得到阳极上的时间分辨脉冲信号。

3）电子读数。根据空间及频谱分辨率的优先级，可以选择两种主要的直接转换探测器设计方案。SPECT 和 PET 的分光探测器要求每一个量子能量的精确测量。因为如此，阳极信号通常采用较长的成型时间来滤波，信号被整合并数字化。高分辨率探测器另一方面也应用在诸如乳房 X 射线透视、放射线成像和 CT 中。相关的电子采用较短的成型时间，和主脉冲周期相近。滤波过的信号通常通过幅度阈值触发被探测到[5,6]。

接下来，我们假设高通量 X 射线探测器的第二种情况，在模型中考虑由电子读数过程电子噪声所产生的门限噪声。

12.3　空间分辨率

X 射线探测器的空间分辨率主要由像素间距和孔径决定。像素间距限定了奈奎斯特频率，像素孔径越小，空间分辨率越大。然而在实际成像系统中，探测器的空间分辨率是使用剂量和探测器成本权衡的结果。尤其是闪烁探测器，经常受到间隔板和数字化通道数量这些必要成本的限制。

12.3.1 调制传递函数的定义

调制传递函数 MTF(f) 通常被用来描述像素化探测器的空间分辨率[15]，它由探测器像素点扩散函数经过傅里叶变换后的归一化绝对值得到。MTF 评估方案一般被应用于像素化闪烁探测器和 CZT 探测器（参见本章参考文献［22］）。

12.3.2 MTF 函数的仿真及测量

对于两种探测器来说，MTF 函数由“倾斜缝”方法决定。图 12-6 表示的是一个间接转换探测器的倾斜缝图像。一块宽 0.1mm 的钨板被放置在有一条与像素晶格基本方向成 ~3°狭缝角的闪烁阵列的顶部。该狭缝被 X 射线平场照亮。把图像沿着线方向汇总就得到线扩散函数。用不同狭缝轴线夹角重复该过程可获得探测器的二维 MTF 函数。这表明间接和直接转换探测器实际测量得到的 MTF 函数与仿真函数有非常好的一致性[22]。接下来，我们使用前文描述过的仿真框架来得到 MTF 函数计算所需要的狭缝图像。

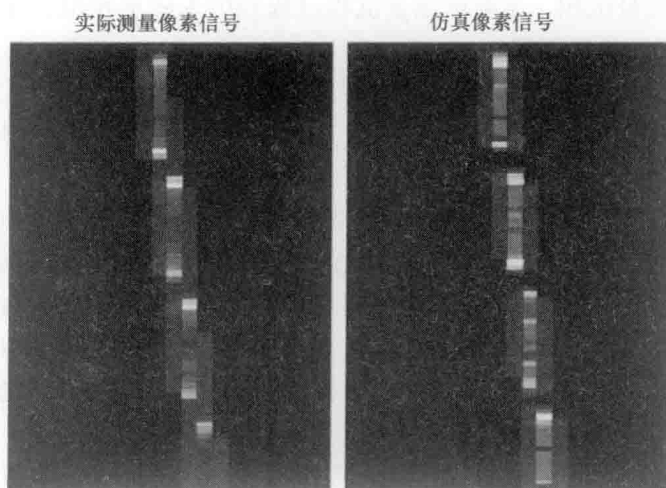


图 12-6 GOS 探测器实际测量与仿真倾斜缝图像

12.3.3 MTF 函数的性质

图 12-7 表示的是间接与直接转换探测器 MTF 函数之间的比较。红色和蓝色的实线为仿真曲线，相应的虚线表征各自的理想辛格（sinc）函数。间接转换探测器与理想辛格函数相比有一个中心频率下降，这主要是因为光串扰导致了探测器中的低通滤波。原则上该中心频率下降可以在以放大电信号噪声为代价的情况下通过适当的反向滤波来修复，对于那些中高通量的医学应用来说，这并没有很大的影响，信噪比主要会在低通量扫描应用中受到影响。

相比上述情况，直接转换探测器很接近理想辛格函数，剩下的微小偏差主要是由于相邻像素点的荧光逸出现象导致的。尽管已经减少了一半以上的像素缝隙，电荷共享现象相比与光串扰影响来说起到的影响很小。注意到在两种探测器系统中，频率为 0 的位置都能看到一个细小的偏差，这是由于荧光串扰导致像素板附近更小的信号发散，这实际上缩小了像素缝隙。

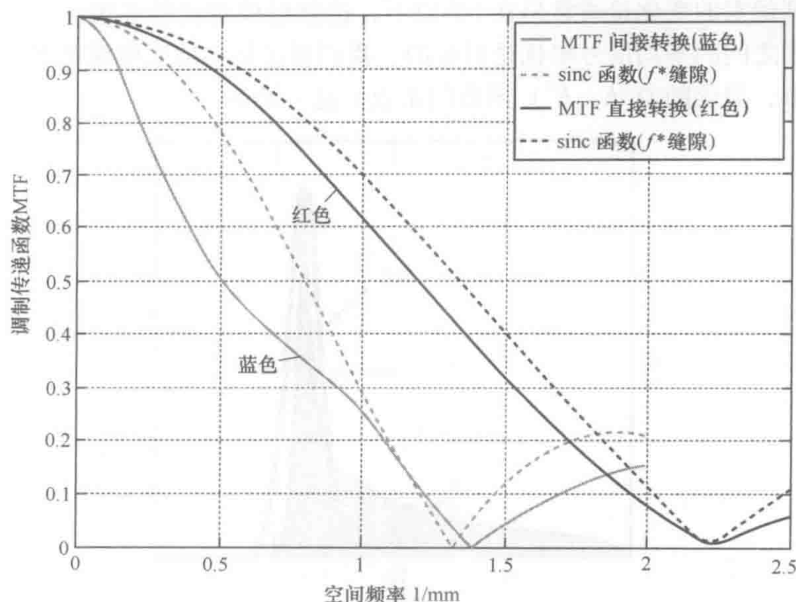


图 12-7　像素点宽度 1.2mm 的间接探测器与 450μm 直接转换探测器的调制传递函数（MTF）。虚线反映的是理想 sinc 函数。（数据来自 Wirth，S. et al. 用闪烁阵列仿真和测量得到的 MTF 函数，M06-257，IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record，2008）

12.4　频谱分辨率

在核物理以及诸如 PET 和 SPECT 的医学成像应用领域中，探测器的频谱分辨率通常用脉冲高度谱（PHS）来表示。CZT 像素化探测器和 NaI 闪烁照相机的典型脉冲高度谱如图 12-8 所示。对于 X 射线应用来说，探测器必须标记全部范围的输入能量。图 12-9 所示为 80kV 和 140kV 电压的钨管频谱。一系列输入能量 E 的一般化脉冲高度谱（PHS）可导出探测器响应函数（DRF）（见本章参考文献［13］）。

12.4.1　探测器响应函数（DRF）的定义

DRF 函数 $D^{(i,k)}(E, E')$ 引入一个概率密度来计算输入能量为 E 的量子的输出

能量 E'。输入量子流被引导到一中心参考像素点，其横向位置被均匀地分布在所述像素区域，输出能量在光敏感受器的（i，k）位置上被检测到。（0，0）表示中心位置，（1，0）为水平相邻，（0，1）为垂直相邻等（见图12-10）。

DRF 函数允许我们将一个微观信号传输过程的数学统计表示为宏观的概率函数，我们可以为医学成像应用简化其变量间的依赖性。这样，在投影的解析输入信号中像素到像素的变化量通常是在1%以下，这接近检测器的平场辐射。在这种情况下，像素之间的平均信号串扰是对称的，我们通过均匀地照射探测器表面实现了平场的近似，简化的 $D(E, E')$ 函数用来表征这一结果。

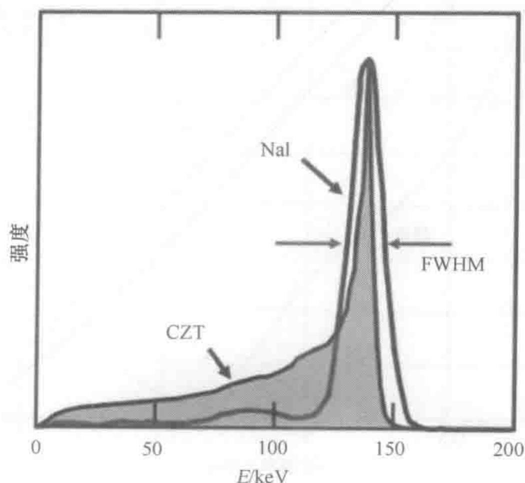


图 12-8 CZT 锯齿状探测器和 NaI 闪烁照相机的典型脉冲高度谱（PHS）

（图片来自 Emission Tomography，Wernick，M. N. and Aarsvold，J. N.，Copyright（2004），from Elsevier）

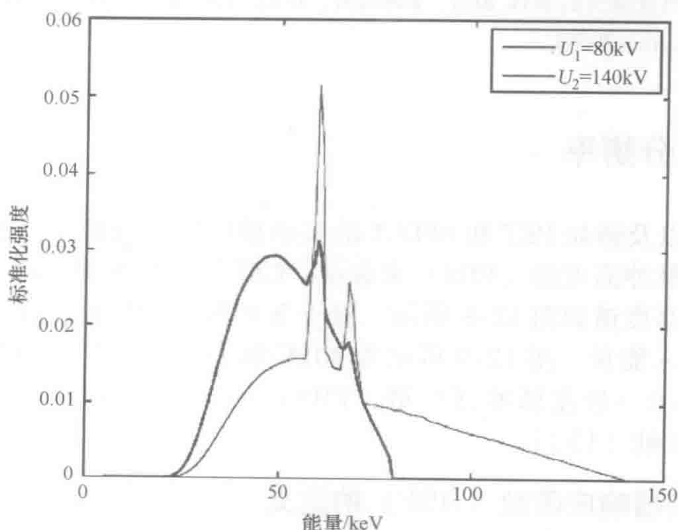


图 12-9 80kV 和 140kV 钨管光谱

12.4.2 DRF 函数之间的比较

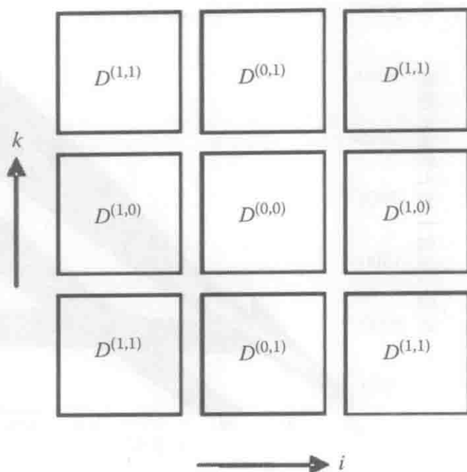


图 12-10　探测器响应函数的空间指数。像素形成的对称性不收边界效应的影响

图 12-11a 和 b 所示为间接和直接转换检测器 DRF 函数的设定表。在两种情况下，我们对每一个输入能量都进行了概率归一化处理，这就生成了各自的颜色编码。对于低于 15keV 的输出能量 E'，计数型直接转换探测器的电子噪声在输出过程中占据主导地位。在各自范围内都忽略这一部分噪声以获得更好的清晰度。

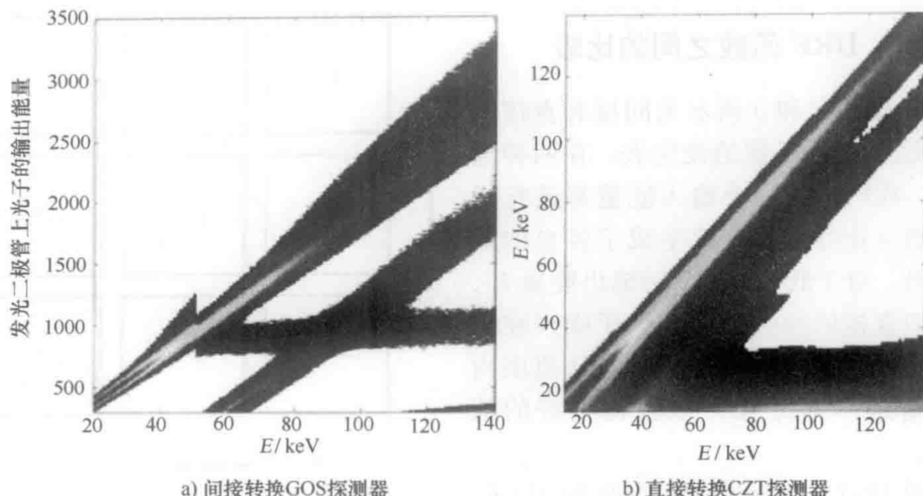
图 12-11a 所示间接转换的 $D(E, E')$ 由以下结构组成：在钆的 K 边缘能量 E_K 达到 50.2keV 之前，可以见到 $E \sim E'$线性相关性的分支。其延展性由能量转换增益变化表示。对于增加的输入能量 E，输出能量峰会有一个朝向更高输出能量 E'的拖尾。这一光拖尾效应是由于光传输率随着相互作用深度增加而增加，而相互作用深度的增加也会影响输入能量 E 的增加。这使得在 K 边缘能量之上，出现了第二个相关性分支。这是由主能量吸收形成的，伴随着荧光能量损失到周围环境中。相应的荧光重复吸收产生了第三个分支，大约在输出能量为 50keV 的时候出现了水平分支。其轻微倾斜现象也是由于输入能量相互作用深度的增加而产生。量子的总体吸收概率随着输入能量 E 增加而降低。低能量输出结果，包括康普顿散射和瑞丽散射沉积，并没有表现出来；本章参考文献［13］有该效应更详细的讨论。

图 12-11b 所示直接转换的 $D(E, E')$ 有一个更明显的线性相关性分支。其更强相关信号可解释为是由约 2 倍于 CZT 内部转换增益和小像素点效应导致的深度依赖性的下降来产生的。低于 23 ~ 28keV 的荧光能量时，荧光分支在 Cd、Zn 和 Te 中出现。因此，差分分支更接近主线性分支。电荷共享产生了一个低能量的向上拖尾，这个拖尾会由于更低的输出能量而增加，并与荧光分支重叠。

以 $D(E, E_0)$ 表征的频谱特征，在对两种探测器原理的介绍中都讨论了。接下来，我们考虑将间接转换探测器和计数直接转换探测器整合在一起的例子。

12.4.3 整合间接转换探测器

对于整合间接转换探测器来说，输出信号变化的增加会产生泊松噪声[13]。根据 Rabbani 等人[23]的工作，噪声放大方程如下：



a) 间接转换GOS探测器　　b) 直接转换CZT探测器

图 12-11　检测器响应函数

$$f(E)=\frac{1}{\sqrt{a(E)}}\frac{SNR_{\text{out}}}{SNR_{\text{in}}}=\frac{<E'>}{\sqrt{<E'>^2+\sigma^2(E')}} \tag{12-1}$$

式中，$a(E)$为量子检测效率；$<E'>$为输出能量平均值；$\sigma(E')$为输出能量方差；$f(E)$广义能量依赖 Swank 因数。

图 12-12 所示的泊松噪声在 K 边缘附近最显著，可见约 15% 的噪声增加，这是由于超出 K 边缘后输出信号方差显著增加所引起的。在持续输入频谱的情况下，根据这些输入频谱和病态衰减，可以预估 5%~10% 的典型多余噪声。

12.4.4　计数直接转换探测器

对于计数直接转换探测器，我们可以区分 SPECT 或 PET 所要求的全能量分辨率和双能量 CT 或射线成像要求的分级能量分辨率。在全能量分辨率情况下，$D(E, E_0)$直接包含输入能量的归一化脉冲高度谱（PHS）。

在接下来我们关注两级能量的分辨率。这通常是在电子读数中采用类似于图 12-13 所示的双门限方法来实现的。第一个门限能量 E_{th1} 消除了噪声，第二个门限能量 E_{th2} 将输出能量范围分成两级。矩形截面的对角线标志着量子被正确分配。右下区域包括被错误地分配到低能量级的高能量级主要事件。

图 12-14 表示低能量漂移的结果。我们假设存在 140keV 的钨 X 射线管输入频谱（见灰色区域曲线）。两条在各自能级中被检测到的频谱由图中的两条实线表示。

由两种效应可见，第一是检测到的低能量频谱丢失低能量事件。这是由于荧光行为会从主要事件中带走足够多的能量，从而减少了能检测到的低于第一个门限能量的能量。第二是两条检测到的频谱有显著的重叠。当我们对两个检测到的频谱归

一化时，我们得到两个能级的系统加权函数。其中的重叠部分达到了约 60%，这大于双 kVp 或者双源 CT 40%~50% 的重叠部分[24]。这表明了由于荧光而产生的低能漂移会显著地影响直接转换探测器双能量测量的能力。

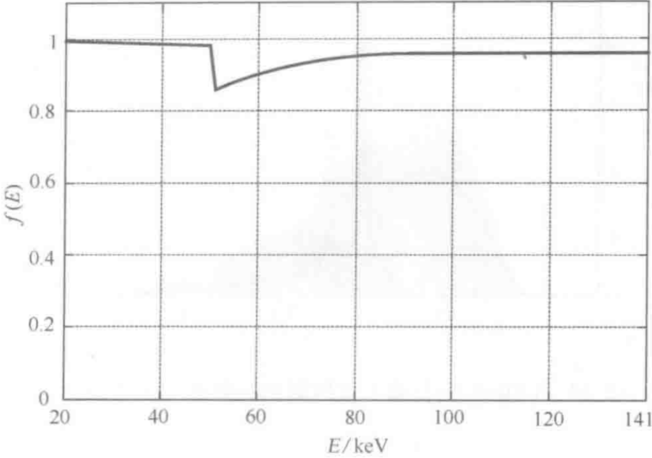


图 12-12　广义 Swank 因数 $f(E)$

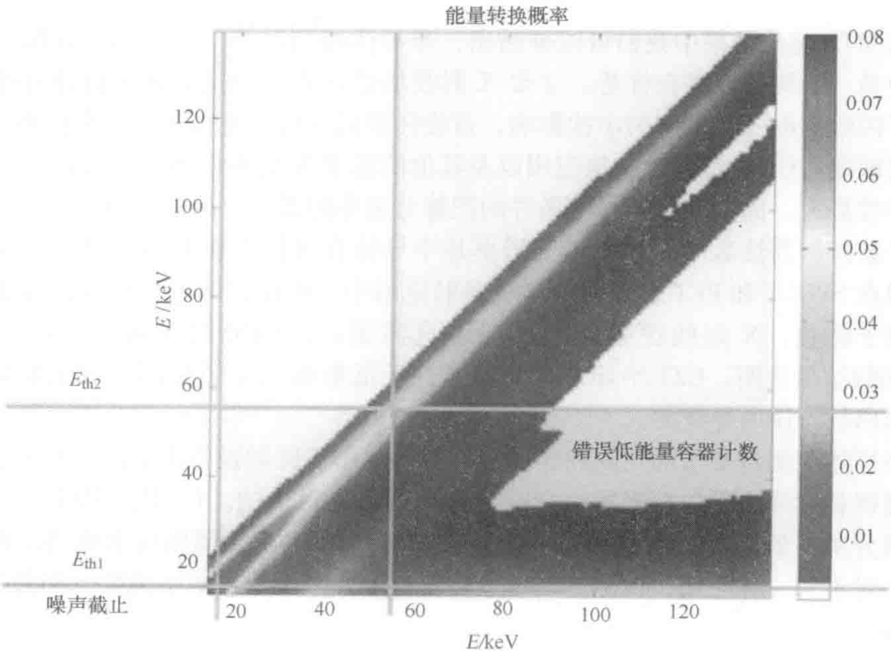


图 12-13　图 12-11a 中探测器响应函数的能量分级图。使用两个门限能量 $E_{th1}=15\text{keV}$ 和 $E_{th2}=55\text{keV}$

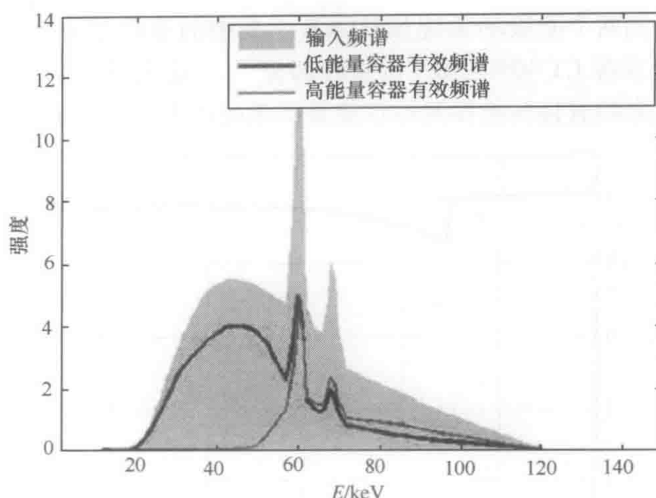


图12-14 140keV 钨板输入谱检测到的频谱（灰色阴影部分）

12.5 结论

从 MTF 函数结果中我们可以推断出，半导体探测器的空间分辨率在医学成像设备中是一个明显的潜在优势。主要 X 射线场信息直接转换到电荷脉冲几乎完全忽略了闪烁探测器像素间的串扰影响，直接转换到电荷的过程要求严格控制半导体的电气缺陷。CT 的低通量扫描应用以及其他的医学 X 射线设备从改善的空间分辨率中获益最大，因为在得到同等条件的图像分辨率时需要更少的滤波处理。

计数探测器读数的内在能量分辨率是半导体直接转换探测器的第二个潜在优势。像在 SPECT 和 PET 这样的 γ 射线发射应用中，被标记的电荷可直接用于测量主要量子能量。X 射线设备的应用通常只需要由门限能量决定 2 ~ 3 个能级。DRF 函数结果表明，CZT 半导体探测器倾向于低能级的量子检测，这主要是像素间荧光串扰作用所导致的。

半导体探测器要求的空间和频谱分辨率是由所需医学设备决定的。对于乳房 X 射线透视和射线成像的探测器，空间分辨率是必不可少的。CT 依靠检测中等空间及频谱分辨率的高通量 X 射线来实现，SPECT 和 PET 探测器则要求更高的能量分辨率。对于每一种应用，探测器的参数设置，如像素尺寸和电子读数，都必须合理的权衡。

参考文献

1. G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, 3rd edn. John Wiley & Sons, New York, 2000.

2. I. M. Blevis, M. K. O'Connor, Z. Keidar, A. Pansky, H. Altman, and J. W. Hugg, CZT gamma camera for scintimammography, *Phys. Med. Biol.*, 21 (Suppl. 1), 56–59, 2006.
3. K. B. Parnham, S. Chowdhury, J. Li, D. J. Wagenaar, and B. E. Patt, Second-generation, tri-modality pre-clinical imaging system, M06-29, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, San Diego, CA, pp. 1802–1805, 2007.
4. D. J. Wagenaar, J. Zhang, T. Kazules, T. Vandehei, E. Bolle, S. Chowdhury, K. Parnham, and B. E. Patt, In vivo dual-isotope SPECT imaging with improved energy resolution, MR1-3, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, San Diego, CA, pp. 3821–3826, 2007.
5. E. Kraft, P. Fischer, M. Karagounis, M. Koch, H. Krueger, I. Peric, N. Wermes, C. Herrmann, A. Nascetti, M. Overdick, and W. Ruetten, Counting and integrating readout for direct conversion X-ray imaging: Concept, realization and first prototype measurements, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 54 (2), 383–390, 2007.
6. D. Moraes, J. Kaplon, and E. Nygard, CERN DxCTA counting mode chip, *Nucl. Instrum. Meth.* A591, 167–170, 2008.
7. Y. Onishi, T. Nakashima, A. Koike, H. Morii, Y. Neo, H. Mimura, and T. Aoki, Material discriminated x-ray CT by using conventional microfocus x-ray tube and CdTe imager, M27-2, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1170–1174, 2007.
8. J. P. Schlomka, E. Roessl, R. Dorscheid, S. Dill, G. Martens, T. Istel, C. Baeumer, C. Herrmann, R. Steadman, G. Zeitler, A. Livne, and R. Proksa, Experimental feasibility of multi-energy photon counting K-edge imaging in pre-clinical computed tomography, *Phys. Med. Biol.*, 53, 4031–4047, 2008.
9. S. A. Soldner, D. S. Bale, and C. Szeles, Dynamic lateral polarization in CdZnTe under high flux X-ray irradiation, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 54 (5), 1723–1727, 2007.
10. E. Bolotnikov, N. Abdul-Jabber, S. Babalola, G. S. Camarda, Y. Cui, A. Hossain, E. Jackson, H. Jackson, J. James, K. T. Kohman, A. Luryi, and R. B. James, Effects of Te inclusions on the performance of CdZnTe radiation detectors, R27-2, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1788–1797, 2007.
11. G. S. Camarda, A. E. Bolotnikov, Y. Cui, A. Hossain, S. A. Awadalla, J. Mackenzie, H. Chen, and R. B. James, Polarization studies of CdZnTe detectors using synchrotron x-ray radiation, R27-3, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1798–1804, 2007.
12. L. Abbene, S. D. Sordo, F. Fauci, G. Gerardi, A. L. Manna, G. Raso, A. Cola, E. Perillo, A. Raulo, V. Gostilo, and S. Stumbo, Study of the spectral response of CZT multiple-electrode detectors, N24-298, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1525–1530, 2007.
13. B. J. Heismann, K. Pham-Gia, W. Metzger, D. Niederloehner, and S. Wirth, Signal transport in computed tomography detectors, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 591, 28–33, 2008.
14. T. Michel, G. Anton, M. Boehnel, J. Durst, M. Firsching, A. Korn, B. Kreisler, A. Loehr, F. Nachtrab, D. Niederloehner, F. Sukowski, and P. T. Talla, A fundamental method to determine the signal-to-noise ratio (SNR) and detective quantum efficiency (DQE) for a photon counting pixel detector, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 568, 799–802, 2006.
15. I. A. Cunningham, Applied linear system theory, in *Handbook of Medical Imaging*, Vol. 1, J. Beutel, H. L. Kundel, and R. L. van Metter, Eds. SPIE, Bellingham, WA, pp. 79–159, 2000.
16. J. Giersch and J. Durst, Monte Carlo simulations in X-ray imaging, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 591, 300, 2008.
17. S. Agostinelli et al., G4—A simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 506 (3), 250–303, 2003.

18. J. Allison et al., Geant4 developments and applications, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53 (1), 270–278, 2006.
19. B. J. Heismann, D. Henseler, D. Niederloehner, P. Hackenschmied, M. Strassburg, S. Janssen, and S. Wirth, Spectral and spatial resolution of semiconductor detectors in medical x- and gamma ray imaging, R03-1, *IEEE Room Temperature Semiconductor Workshop*, Dresden, Germany, pp. 73–83, 2008.
20. J. D. Eskin, H. H. Barrett, and H. B. Barber, Signals induced in semiconductor gamma-ray imaging detectors, *J. Appl. Phys.*, 591, 647, 1999.
21. B. Kreisler, J. Durst, T. Michel, and G. Anton, Generalised adjoint simulation of induced signals in semiconductor X-ray pixel detectors, *J. Instrum.*, 3, 11, 2008.
22 T. Michel, Energy-dependent imaging properties of the Medipix2 X-ray-detector, *Proceedings of Science on the 16th International Workshop on Vertex Detectors*, Lake Placid, NY, pp. 044, 2007.
23. M. Rabbani, R. Shaw, and R. van Metter, Detective quantum efficiency of imaging systems with amplifying and scattering mechanisms, *J. Opt. Soc. Am. A*, 4, 895–901, 1987.
24. B. J. Heismann and S. Wirth, SNR performance comparison of dual-layer detector and dual-kVp spectral CT, *IEEE Medical Imaging Conference Record*, pp. 3820–3822, 2007.

第13章　固态光电倍增管（SSPM）检测器的发展

James F. Christian, Kanai S. Shah 和 Michael R. Squillante　著
李海波　王平　译

科研和工程领域的进展常常受限于对微弱可见光的检测和精确定量，检测电离辐射就是其中之一。对于检测电离辐射常用的方法是间接地检测特定的闪烁射线。某些晶体物质，例如碘化钠晶体能够很有效地将电离辐射转化成可见的光子，产生一个与入射电离辐射能量相关的光学信号。对于这个光学信号的检测方法从20世纪20年代就一直处于研究之中，这也是推动光电检测器不断向前发展的动力源泉。在20世纪30年代发明的光电倍增管（PMT）一直是检测微量光子灵敏度最高、实用性最强的技术[1,2]。在20世纪40年代，PMT被用于检测电离辐射[3-5]。现在用的PMT与20世纪30年代的基本相同，在很多应用场合都存在着明显的缺陷。为了克服PMT的缺陷，有关学者已经对固态PMT进行了数十年的研究。敏感的硅半导体器件例如PIN光敏二极管、雪崩二极管（APD）、漂移二极管都已经发明出来了，并且在某些特定的场合可以代替PMT，但是这些器件都有各自的限制。在过去的几年里，一种新的基于互补金属氧化物半导体的硅检测技术已经有所发展，CMOS器件在很多场合足以挑战PMT的垄断地位。

CMOS固态光电倍增管（SSPM）检测器特别适合检测信号幅度小、频率高的光学信号。SSPM检测器的很多发展都是在核探测领域研究得出的，在核探测时利用一个闪烁体来将电离辐射转换成光学信号，诸如X射线、伽马射线、中子射线以及带电粒子等，如图13-1所示。这个转换过程代表了许多仪器的初始工作状态，如核探测、光谱、剂量计和医学成像[6-10]。

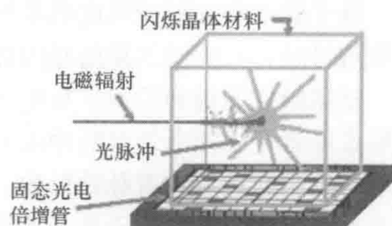


图13-1　SSPM检测器中的闪烁体产生光学脉冲示意图

本章的内容是对选取的几种特定的光电检测器性能做一下概述，特别是在核探测领域，并且对新兴的CMOS SSPM器件的工作特性进行介绍，同时也介绍了闪烁检测器中最新的进展，这些进展都大大促进了CMOS SSPM检测器的发展。

13.1 背景

对于很多场合的应用都需要各种各样的能够将闪烁体的可见光信号转化成电信号的检测器。最早期的基于闪烁原理的检测器包括耦合到PMT上的荧光屏或者一个闪烁体，如碘化钠。PMT针对微弱快速光脉冲[11]提供一个大的增益和带宽。PMT由于能够实现高的信噪比所以至今仍在使用中，但是由于固态器件（其中包括光敏二极管、雪崩二极管、硅光电倍增管）的到来，许多其他的光电检测器的性能都已经接近PMT了。各种固态的光电检测器有各自特有的工作模式，这就有可能在某些特定应用场合代替PMT。这些光电检测器的特性，特别是与闪烁体有关的，在本书都已经给出了，当然除了本书还有很多参考文献给出了更具体的讨论以及获得高效率和信噪比的方法[12-14]。对于核探测器件重要的部件就是闪烁体新型材料中的新型闪烁材料的基本特性做了简要的介绍。

相关的信号和噪声内容将会在每次检测的等效电荷这一环节中详细介绍。闪烁的发射时间决定了每次检测的最小时间间隔。我们尽量用检测的光子、光电子或者等效的电子来描述信号和噪声。

13.1.1 光电探测器回顾：PMTS和晶体硅器件（PIN，APD，SSPM）

光电检测器的特性参数包括将光子转化成光电子的效率，量子效率（QE）或者说（单个光子）的检测效率（DE），给定区域的暗电流，这个暗电流的波动将导致噪声、增益的变化等。量子效率n，包括3个内容，将光子转换成光电子的效率、器件光学反射，以及器件对于产生的光电子电荷的收集，如下所示

$$\eta=(1-\mathscr{R})\cdot\zeta\cdot(1-\exp[-\alpha\cdot d]) \tag{13-1}$$

式中，$\mathscr{R}$为反射系数；ζ为电荷收集效率；α为吸收效率（cm^{-1}）；d为检测物质的厚度（cm）。

量子效率和入射光强度的乘积表示的是检测的光学信号的幅值。当利用闪烁体测量信号时，我们感兴趣的是闪烁体中产生的光子的数量。

根据操作原理和后端采集电子仪器的不同，可见光的光子能够以叠加的光电流的形式或者分立的电信号脉冲的方式被检测到。例如对于伽马光谱应用场合来说就要求采用脉冲检测或者脉冲计数，这样的话每个检测都能被完整地记录下来。利用光电流检测的仪器取决于能量吸收的效率。本章中的“每个检测”都是基于闪烁检测器提出来的。器件的时间依赖性也取决于每个时间之间的时间间隔。

闪烁体的光脉冲时间一般从纳秒到毫秒之间，具体取决于闪烁体。对这种信号的采集必须要有足够长的积分时间，这样才能完整地采集到闪烁体的发射信号。这个信号可以用光子的数量或者光电子的数量来描述。尽管信号依赖于积分时间，或者说需要一个时间片来采集信号，但是通常并没有明确地考虑时间的依赖性。

最大化信号，也就是对光子的采集是一个检测器的第一步，也是最重要的一步。量子效率通常取决于光子的波长，因此采用相匹配的波长的器件能够提高信号的增益。过长的积分时间会增加由于暗电流波动带来的噪声且减小检测的检出概率。

在最大化信号之后就需要考虑各种器件的噪声了。在室温下大部分光电检测器都会产生暗电流，这个暗电流源自光电检测器自身的热噪声。暗电流的产生取决于温度，随机产生的暗电流的波动进而导致了噪声。由于热噪声产生的事件可以认为是事件的等效背景，所以输入参考暗电流与放大无关。考虑到信号的固有积分时间，我们通常涉及在特定闪烁事件中的累积的暗电荷的数量，n_d。与输入参考暗电流相关的统计学上的波动会影响到光电检测器的信噪比。

光学检测器的另一个重要特性就是它们增强信号与提供增益的能力。光电检测器的内部放大需要解决电子设备不理想放大带来的输入噪声问题。内部放大也减小了表面漏电流的重要性。检测电子设备的噪声与电子设备的复杂性、带宽和设备的花费有关。基于特定事件的增益用 M 表示，平均增益用 $<M>$ 表示。倍增过程会导致噪声增加，这是由于特定增益 M 的随机波动特点决定的。噪声影响因素 F（在式（13-2）里面定义的）确定了检测器的波动和倍增输入信号或者检测到的光子之间的关系，即

$$F \equiv \frac{<M^2>}{<M>} = \frac{\delta_M^2}{<M>^2} + 1 \tag{13-2}$$

式中，$<M^2>$ 为下一时刻；δ_M^2 为增益的方差。

尽管倍增物质的不均一性和闪烁体的不均一性都会引入误差，但是这些都不在噪声的考虑范围之内。噪声的因素本质上是一个增益方差的放大因素，或者说是一种相关性，即输入信号理想的分布和实际测量的分布的相关性。它很有效地代表了信噪比和量子效率之间的相关性，如式（13-3）所示。

$$SNR \propto \frac{QE}{F} \tag{13-3}$$

为了计算 F，下面的表达式[11]将测量得到信号 $<n_s>$ 的脉冲高度分布和式（13-2）中的 δ_M^2 联系了起来。

$$<n_s> = <M> \cdot <n_e> \tag{13-4}$$

$$\delta_s^2 = <M>^2 \cdot \delta_{ne}^2 + <n_e> \cdot \delta_M^2 \tag{13-5}$$

式中，$<n_s>$ 是信号均值；$<M>$ 是检测器的增益；$<n_e>$ 是初始状态检测到的光子或者光电子的数量；$<\sigma_s>$ 是均值信号的偏差；$<\sigma_M>$ 是增益波动的偏差；$<\sigma_{ne}>$ 是检测到的光子的波动。

均值信号中的偏差不是简单的传播过程中误差的线性叠加，而是由入射信号的波动的级联决定的，这就是上面公式中 $<n_e>$ 项缺少二次方项的原因。在理想的放大器中，信号的噪声是由信号中的电子数目的统计学泊松分布引起的，$\delta_s^2 = <M>^2 \cdot <n_s>^2$，

$\delta_{ne}^2 = \langle n_e \rangle$在这些给定条件下，式（13-5）给出$\delta_M^2/\langle M \rangle^2=0$，这就意味着对于理想的放大器$F=1$。

下面所描述的检测器是从它们检测中的信号和噪声的特性这一方面考虑的。检测器的电容会影响到噪声，也就是说电容越大激起的噪声幅值就越大。但是这个相关性的大小取决于测出的噪声与检测信号幅值的相关性大小，例如在某些情况下就是对单个光子的检测。对于某些应用场合检测器的速度也是很重要的，特别是在光电检测器中的读出电子经常限制了时间响应或者说带宽。

13.1.1.1　光电倍增管

PMT 是一种优秀的微弱幅值、高带宽、大面积的光电检测器。它们是一种能够将入射光转换成电信号的真空管，在光电倍增管手册[11]中，详细描述了其基本的原理和操作注意事项。在 PMT 中，可见光的光子是在器件的光阴极利用光电效应转化成电子的。这些光电子在特定的电场中被加速，这样它们就能通过打拿极的二次电子发射效应来激发出更多的光电子。图 13-2 简单的展示了一个 PMT 检测和放大的原理。

简而言之，光阴极基于光电效应将入射光信号转化成了电信号。电子（如图中直线阵列表示的）被加速到打拿极，从而激发了更多的电子产生电流，最后所有的带电粒子轰击阳极并且以电流的形式被读出。在图中，打拿极上的没有封闭的圆弧，表示的是从电源过来的电流。这个图展示了两个独立的路径，一个是真空管中的电子路径，一个是电源的电流路径。

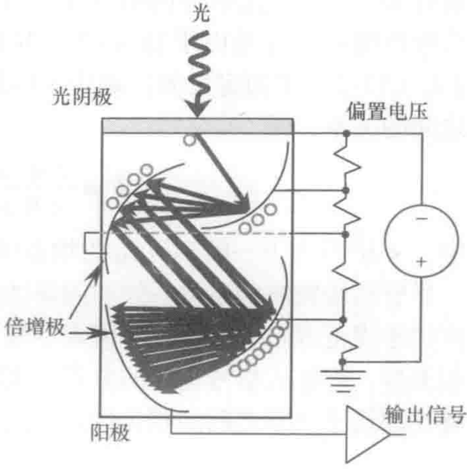


图 13-2　PMT 器件检测并且放大入射光强的示意图

PMT 的增益取决于打拿极的数量和偏压。PMT 典型的能够提供 $10^{\wedge 6}$ 的放大倍数。尽管减小偏压能够减小增益，但是实际使用中并不是制约因素。光阴极和初始的增益是一个影响信号和噪声的关键因素。式（13-6）展示了 PMT 中每一级放大之间的噪声的关系。

$$\frac{\delta_M^2}{<M>^2} = \frac{\delta_1^2}{<m_1>^2} + \frac{\delta_2^2}{<m_1>\cdot<m_1>^2} + \cdots + \frac{\delta_k^2}{<m_1>\cdot<m_2>\cdots<m_{k-1}>\cdot<m_k>^2} \sim \frac{1}{<m_1>} \tag{13-6}$$

式中，m_1 表示由光阴极发射出来的光电子的平均数量。PMT 中过剩噪声因子一般是 1.2。

影响量子效率的波长取决于光阴极的材料。双碱光阴极非常常见并且对于从紫外线到可见光的绿色波段都有很好的检出效果。对于影响双碱光阴极性能的材料的深入研究就是一种超级的双碱光阴极，这取得了实质性的突破，将量子效率提高了两倍，如图 13-3 中所展示的（数据来源于 Hamamatsu catalog[15]）。

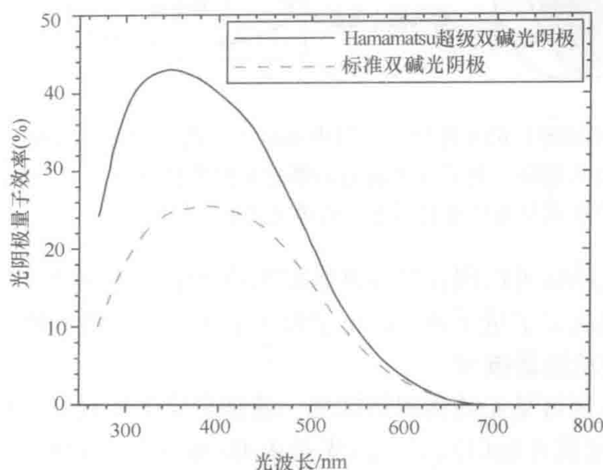


图 13-3　标准双碱光阴极和滨松超级双碱光阴极的量子效率对比
（来自：Hamamatsu catalog.）

PMT 和双碱光阴极的暗电流相对来说很低，约为 0.005fA/cm^2（等效于 30 个光电子/（s/cm^2））。暗电流产生了一定数量的背景光电子，也就是具有输入参考性质的暗电流。因此这个暗电流也就等效于光电子，并且被积分时间放大。在泊松分布的前提下，输入参考暗电流的电子数量的二次方根对噪声有一定的贡献。低的暗电流很重要，因为它的波动也是一个噪声源同时也是一个暗电流的消耗功率。

打拿极的高偏压也会消耗大约 300mW 功率[16]；然而充电泵例如 Cockroft-Walton 电路减小了这个消耗使其低至 60mW[17]。对于一个直径是 2in 的 PMT 来说其电容容量是 5pF。由于 PMT 的高增益，输出噪声通常可以被忽略。PMT 的小型化减小了 PMT 的容性负载、电信号的传播和 PMT 的成本。

微通道板：另一种结合光阴极上光电效应和电子二次发射的器件是微通道板（MCP）和通道式电子倍增器列阵（CEMA）[18-20]。不同于传统的分立的打拿极，这里采用的是连续的通道，在其中有电场驱动着电子沿着通道运动，从而能够产生多级放大增益，如图 13-4 所示。

分立的 MCP 的增益在 $10^3 \sim 10^4$之间。多层的人字形 MCP 能够达到 10^6的增益效果。这些发明于 20 世纪 80 年代的器件就有类似于 PMT 的高增益。使用微通道板有两个好处：一个是它们很紧凑，能够在便携式的设备上使用；第二个是信号受到微通道的约束能够产生高分辨率的图像使得在某些场合下的运用也有可能实现，如夜视。

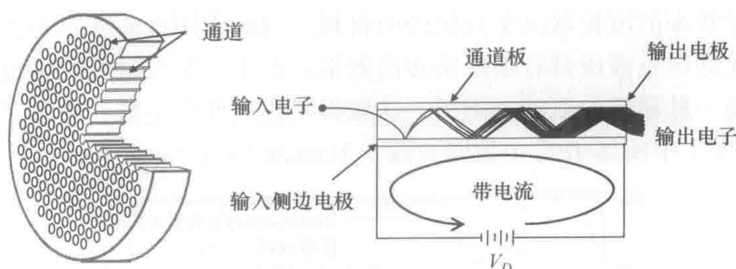


图 13-4　微通道板的工作原理（图中展示了在通道中对输入光电子或者电子的二次放大效应。电子放大通道的微型化使器件具有了一个极高的时间分辨率，阵列式排布使器件具有了成像能力）

光纤器件：光阴极可以耦合到各种各样的电子放大器如 MCP 和 APD[21-23]。在这些仪器中光阴极决定了量子效率，电子放大器决定了增益和噪声等特性。

13.1.1.2　晶体硅检测器技术

半导体器件检测可见光的物理基础之一就是光生伏特效应。对半导体和光子之间的反应从 19 世纪就开始研究了，首先是由 Becquerel 在 1839 年在氯化银中观察到光伏电位，在 1873 年又由 Smith 在硒中观察到光电导现象。光生伏特效应与光电子效应相似，只是电子不是从材料中发射出来，而只是有部分价带被光子激活到导带中。连接器件的发展使得利用光生伏特效应来测量照射到检测器上的光强成为可能。很多的硅检测器被发明出来，其中灵敏度最高的就是 PIN 光敏二极管、APD、GPD 和硅漂移探测器。

光敏二极管：光电二极管是一种半导体二极管，它能够吸收进入器件耗尽区域的光子并且产生光电子。通常包括 P 型掺杂的半导体和 N 型掺杂的半导体，有时候还有第三个层也就是所说的 PIN 二极管。PIN 光敏二极管由于较大的敏感区域增强了灵敏度同时由于低掺杂降低了噪声。对于半导体材料还有许多介绍极为深入的参考文献[12,26]。这一部分知识简单地总结了光电检测的基本内容。

在光敏二极管中，N 型掺杂的半导体和 P 型掺杂的半导体形成了一个结，并产生了一个内部的电场。靠近 PN 结的地方，带电粒子消耗了成中性的区域被称为耗尽层。耗尽层宽度的定义只是一个很简单的很表象的定义，因为内部的电场的宽度不是固定不变的。内部电场的宽度，即耗尽层的的宽度决定了 PN 结的电容，如图 13-5 所示。

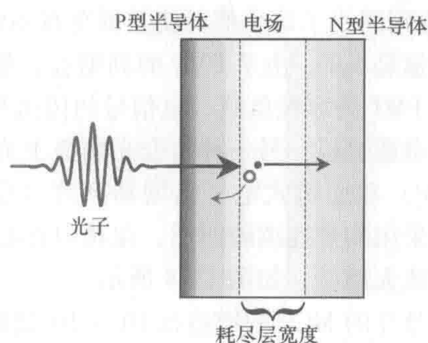


图 13-5　光敏二极管图解（图中展示了 PN 结的内部电场，电场强度与耗尽层宽度相关。耗尽层宽度就是 N 型半导体与 P 型半导体结合处的电场区域的宽度）

耗尽层宽度也受外部偏压影响。PN 结施加正向偏压会使得耗尽层减小，相反反向的偏压会增加电场使得耗尽层变宽。内部的电场通过分立吸收光子产生的电子空穴对来产生光电流。对于 PN 结的更完善的描述请参考 Sze 的文献[26]。更深入的有关光敏二极管和其他有关的光学检测器请参考 Saleh 和 Teich 的文献[12]。

半导体材料的禁带宽度 *Eg* 决定了光子被吸收转化成电子空穴对后消失的能量。类似于光阴极，材料的选择决定了光谱的特异性灵敏度。最常见也最成熟的半导体材料就是硅，它的禁带宽度是 1.1eV，对于 400 ~ 700nm 的可见光的量子效率能达到 80%。硅材料并不是一种直接的禁带材料，这就是说转变过程需要借助于振动量子。也就是说硅材料里的电流并不能高效的产生光子，这一点与光发射二极管不同。

如式（13-1）所展示的，量子效率是由反射效率、带电粒子收集效率以及吸收效率决定的。反射效率是物质和周围环境共同影响的。减小反射界面的两种物质的反射系数的差异或者采用抗反射的膜都可以减少因为反射导致的损失。吸收效率是材料的另一个固有的属性，并且物质的厚度会影响到光子的吸收。带电粒子的采集与生存时间和表面电场都是相关的。尽管靠近表面的高效的收集率能够提高表面吸收的光子的量子效率（例如对硅来说小于 400nm）但是它同时也影响了噪声，这是因为在表面产生的载流子也增加了暗电流。

暗电流的大小取决于敏感面积、掺杂的浓度以及坏点的个数。在室温情况下 CMOS 和 PIN 二极管产生的暗电流大约为 1nA/cm^2。阶数是 $1/2E_g/(k\cdot T)$ 的波尔兹曼描述为温度和暗电流之间的定量关系。暗电流的大小会随着检测器的面积的提高而提高；对于闪烁检测器用到的大面积的光敏二极管通常需要冷却装置或者高禁带宽度的材料来减少由于暗电流波动产生的噪声。当然，高质量、高禁带宽度的材料是微功耗低噪声器件的首选。

通常来说，光敏二极管工作在零偏压状态即使有偏压也是很小的一个反压，这个小的反压是相对于反向击穿电压而言的。在这些状态下，光敏二极管没有提供内部增益，所以外部的输出电子设备决定了增益、带宽和噪声等特性。输出噪声的总电容量是由耗尽层宽度和器件的面积决定的。正如后面所说的电流电压和电容电压检测仪器通常是用来标定二极管量子效率、暗电流、*I*-*V* 的击穿电压和 *C*-*V* 的结电容等特性。

APD：一种很特殊的器件，结合了固态光电倍增管和 PMT 等高增益器件的优势，那就是雪崩光敏二极管 APD。APD 有内部增益从而提供了一个高的信噪比，并且有很高的量子效率。它们速度很快、紧凑、结实，这些特点都使 APD 成为了很多应用场合的首选器件，比如核探测和成像。

一个 APD 就是一个基本的二极管工作在一个很高的反向偏压状态下。它的物理原理就是基于雪崩状态光电流倍增。这就会产生更多的电子空穴对，被加速之后又碰撞产生更多的电子空穴对产生更多的增益。

在最简单的形式中，APD是在半导体晶圆上形成一个PN结，使得它能够在接近于击穿电压的反向电压状态下工作。当光子或者其他的带电粒子在半导体中被吸收后电子空穴对就会产生并且被电场加速。产生的电子会获得足够的速度通过电离来形成自由的载流子，从而形成了内部增益[27,18]。小面积的APD已经在通信产业中应用了一段时间[29-31]，同时也应用于光学衰减仪器、时域反射和激光测距。标准的大面积雪崩二极管通常工作在增益为200~2000的状态但是也能够将增益抬高到10000。这使得它们能够比标准的硅光敏二极管获得一个更好的信噪比。

对于大面积硅APD的最早研究始于1960年[33,34]。但是大面积APD直到1980年才引起人们的注意，这是因为LED的制造工艺得到了提高获得了更高的增益和可重复性。这些器件被普遍用于原子光谱分析中[36-39]。相对于PMT而言，这些传感器更小、更结实、更稳定并且功耗也更低。它们也有更高的灵敏度和信噪比。除此之外，它们能够在不用冷却的条件下使用，并且不受磁场和振动的干扰。这些传感器也能够采用特殊的制造工艺使得能够直接对低能量的beta带电粒子进行检测，在很多场合都是一个很有吸引力的器件。

APD是一种需要提供足够反压来产生电离进而产生增益的光敏二极管。APD提供的内部增益减小了在测量闪烁体的小幅值光脉冲或者X射线和光敏二极管相互作用产生小脉冲时的输出噪声的影响。图13-6显示了一个加了反向偏压的光电倍增管在强电场环境下雪崩倍增的过程。不仅仅是电子能够撞击产生电离从而产生增益同时空穴也是可以电离的，这在噪声特性中也常常需要考虑到。图中梯形表示的是还未击穿的器件边缘锥面示意图。这使得在应用中可以加一个偏置电压从而获得一个足够大的增益。对APD器件原理的更加深入的介绍请参考McIntyre[27,28]，Saleh和Teich[12,40]的文献，以及更多其他的文献，之前的讨论都是比较简单的总结。

类比于PMT中的光阴极，利用硅材料制造APD能够在很宽的波段内起到作用。由于硅材料的高度成熟化和硅材料容易取得的特点使其成为闪烁体检测不可多得的材料。

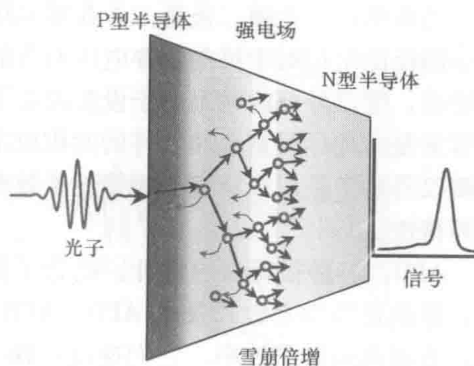


图13-6 APD器件上雪崩倍增过程图解（梯形内表示的是逐步雪崩的过程，这使得在撞击电离过程中利用反压来提高增益）

量子效率可能对偏压有一定的依赖性[43]，但是在当做一个光敏二极管来使用时通常用单位增益的量子效率来近似。式（13-7）描述了增益对于偏压的依赖性，输入信号为I_0，单位是电流的单位也可以是带电粒子的单位，V_b是击穿电压，还有一个系数α是与撞击电离的能力有关的。

$$M = \frac{I}{I_0} = \frac{1}{1-(V/V_b)^{\alpha}} \quad (13\text{-}7)$$

对于单个载流子如电子的理想的撞击电离产生的过剩噪声可以利用式（13-6）来计算，此时，PMT 的各个级的增益都是 2[44]。将 $\delta_k^2 = <m_k>$ 使得有关的增益方差收敛到 1，如果为 2 将会导致过剩噪声。当信号中空穴电离的成分变多时过剩噪声也会变多。空穴倍增对于信号幅值的贡献取决于掺杂分布以及内部电场强度。因此空穴倍增的概率会随着偏压增大直到自身产生的电流能够导致雪崩击穿的发生为止。当考虑到信噪比的时候 APD 过剩噪声因子的限制很有效地将量子效率减半了。总的来说撞击电离产生的过剩噪声因子 $F=2$，APD 中空穴电离产生的过剩噪声因子 F 就会大于 2。

图 13-7 表示的是一个由硅材料制作的 APD 器件的量子效率和波长的图以及增益和偏压的图（在 3 个不同温度下测量的）。当相对于输入而言暗电流等同于一个光敏二极管，并且敏感面积和温度也是和光敏二极管相似。击穿电压也表现出了对温度的依赖性。当温度下降时击穿电压也下降，如图 13-7 的 c 所示。对于偏压的操作也是很重要的。由于内部增益和偏压的存在暗电流对于电源的消耗也增加了。

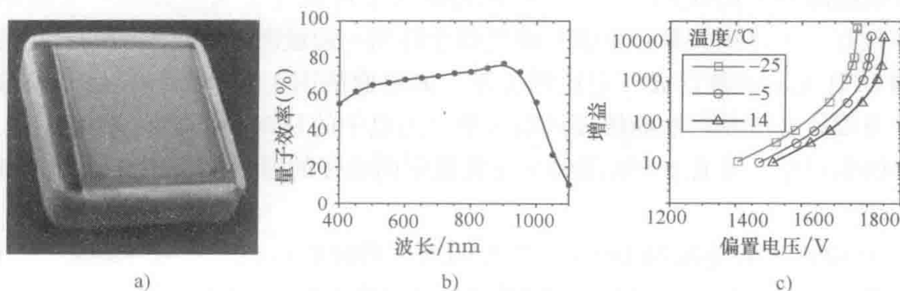


图 13-7　a）是 Radiation Monitoring Devices，Inc，Watertown，MA 公司生产的 13mm×13mm 的 APD 实物图片；b）展示的是 APD 的典型量子效率；c）显示的是在 3 种不同温度下增益与偏压的关系

盖革模式雪崩光敏二极管：式（13-7）所示的 APD 的增益会随着偏压的增高而增高，并且当偏压接近于击穿电压时增益达到上限值。这个趋势也能够在图 13-7 中看出。在击穿电压附近，电子和空穴都有足够的速度来撞击倍增管，从而导致雪崩或者说盖革模式雪崩。在这个电压的时候，器件变成了一个短路电路。当接入一个外部电阻限流之后，GPD 器件起到一个盖革-米勒计数管的作用对结电容进行放电，这一过程决定了增益可以达到 10^6 ~10^8。单个光子或者热作用产生的带电粒子就能产生击穿。如果器件比较小可以在热作用产生带电粒子之前的几秒时间之内将偏压提升到击穿电压之上（McIntyre）[45,46]。在这种过偏压的状态下，器件变得对单个可见光子敏感。这样 APD 器件就是工作在盖革模式，这也被 Cova[47,48] 和 Vasile[49,50] 称作盖革光敏二极管。图 13-8 显示的是一个由 Vasile[50] 和 Christian[51] 在沃特敦的放射检测仪器公司设计的一个 GPD 器件。

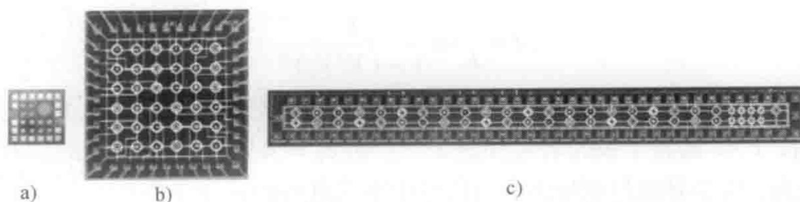


图 13-8　三种包含不同的 APD 阵列示意图，b）的 GPD 单元形状为圆形，直径 5μm，a）的 GPD 单元的直径达到 180μm。c）芯片是 1997 年利用 M-R-S 工艺制作的，b）是 2004 年利用 COMS 工艺制作的，a）也是 2005 年利用商用 CMOS 工艺制作的。每个芯片中包含圆盘的方形尺寸是 100μm × 100μm

固态光电倍增管：所谓 SSPM 就是许多个光敏二极管或者 APD 器件阵列工作在盖革模式下，也就是说处于一个过偏压状态，并且有集成的终止（过偏压状态）装置[52-54]。SSPM 的每个元素都有终止装置，比如一个电阻，起到作用类似于盖革管中的镇流器电阻的作用。每个 SSPM 元素对于可见光子来说都是一个盖革检测器，并且有一个比例关系，也就是说当整个阵列一起被激发时检测到的光子与真正触发的 GPD 元素的数目成一定比例关系，如前面的图 13-1 所示的。SSPM 检测器的一个重要特性就是它们能够提供高至单个光电子的分辨率，这就意味着它们的过剩噪声因素很低，并且 SSPM 能够承受普通室内光强的照射而不损坏，可见其足够结实。

单个 GPD 元素是被 McIntyre[45,46]发明的，同时被 Cova[47,48]和 Vasile[49,50]改进。Buzhan[52]将 SSPM 称作 SiPM，他发明了集成有终止装置电阻的 GPD 元素阵列的制造工艺。Jackson[55]和他的合作者也发明了类似的传感器，这是 SensL（爱尔兰 PMT 生产厂家）公司生产仪器的基础部件。RMD[51]和 Rochas[56]利用商业 CMOS 制造工艺促进了 SSPM。我们之所以叫这些仪器 SSPM 是因为我们希望将 GPD 阵列这一概念理解为一种新的物质而不是硅晶体。Hamamatsu 曾经发明过多像素光子计数器（MPPC），这实质上与 SSPM 是类似的。下面是市场上提供 SSPM 产品或者类似产品的公司：Avo Photonics 公司（Horsham 霍舍姆，PA Avo 公司位于美国宾夕法尼亚州，主要为 OEM 客户设计和生产先进的、微型的光子器件和子系统）AdvanSID（意大利）滨松公司（日本），飞利浦（荷兰），RMD（美国沃特敦），SensL（爱尔兰），FBK（意大利），Photonique SA（瑞士），Excelitas（纽约）和 Voxtel（美国比弗顿）。

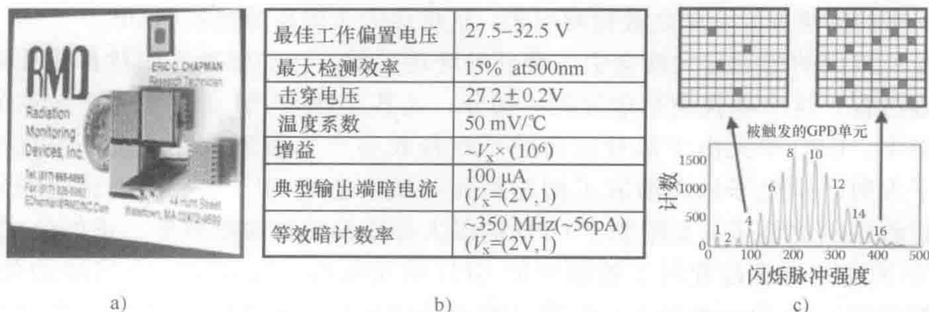
放射线检测仪器公司 Christian[51,57,58]设计了 CMOS SSPM 器件，它的尺寸从 1.5mm × 1.5mm 到 1cm × 1cm。图 13-9 左边是一个 1cm × 1cm 的器件，中间是它的一些基本特性，右边是脉冲高度分布图，展示了所触发的 GPD 元素的比例以及分布。

如式（13-8）所示：

$$q \propto <n_t> \sim DE \cdot <n_p> \cdot G_q\text{，式中 } G_q \sim C_{j_n} \cdot V_x \tag{13-8}$$

由闪烁体产生的电荷是与被触发的 GPD 单元成比例关系的。

式（13-8）简单地描述了信号电荷与触发的 GPD 单元数目之间的关系，也描述了信号电荷和入射光子数量之间的关系。对于盖革放电产生的增益 G_q，认为不具有统计学上的参考价值，这一点不同于 APD 中的增益（也就是式（13-7）中的 M）每个触发的 GPD 单元会产生一个充电脉冲，高达 $10^{\wedge 6}$ 个电子，这与结电容和偏压的乘积成比例关系，这里的偏压是高于击穿电压的。由盖革放电产生的电荷的方差相对于入射光子的统计方差是很小的，如前面的 13-9 中右边图所示的闪烁脉冲幅度与被触发的单元的数目的分辨率的关系。在后面的讨论之中，我们将 σ_G/G_q 也就是盖革增益的方差忽略，也就是说相对于其他项目这个方差是非常小的，对图 13-9 右图中的峰值产生不了多大的影响。



最佳工作偏置电压	27.5–32.5 V
最大检测效率	15% at500nm
击穿电压	27.2±0.2V
温度系数	50 mV/℃
增益	$\sim V_x \times (10^6)$
典型输出端暗电流	100 μA (V_x=(2V,1)
等效暗计数率	~350 MHz(~56pA) (V_x=(2V,1)

图 13-9　a）是 1cm×1cm 的 SSPM 器件实物图，b）是器件的参数表，c）展示了脉冲高度和被触发的 GPD 数目之间的关系分布

单个 GPD 单元的 QE 和 P_g 特性决定了 SSPM 检测器的效率，即

$$DE_{SSPM} = QE_{GPD} \cdot ff \cdot P_g \tag{13-9}$$

式中，DE_{SSPM} 为 SSPM 的检测效率；ff 为几何级数因子，它与器件的敏感区域有关；P_g 为盖革的概率。

通常来说，量子效率 QE 是与波长有很大关系的，对于 P_g 项而言它也有自身相关的因素。但是它俩的影响因素并不是绝对区分的，比如说偏压也会对量子效率 QE 产生一定的影响，波长也会对 P_g 产生一定的影响。

图 13-10a 显示了当作为一个普通的光敏二极管使用时一个 GPD 单元的量子效率和波长之间的关系。图 13-10b 展示了在两种不同光波长的情况下盖革概率与过偏压之间的关系。这个关系是由盖革放电的空穴和电子造成的，当然空穴和电子对这个关系的影响是不同的，这是由他们对盖革放电的贡献大小来决定的[60]。图 13-10c 显示了同一个 CMOS 的固态光电倍增管在两种不同大小偏压下的检测效率。在利用闪烁体检测的场合中，也就是说闪烁体物质被反射物质包裹着，检测器

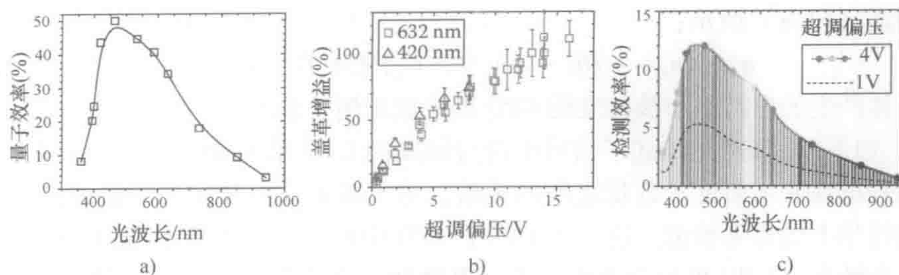


图 13-10 本图依次展示了一个 GPD 单元的量子效率与波长的关系，盖革增益与超调偏压（所施加的偏压减去击穿电压）。量子效率大小能够显示出对二极管产生的光电流大小。盖革概率 P_g 表示的是在施加超调偏压的情况下产生持续的雪崩的概率。c）展示了一个 CMOS SSPM 在 1V 和 4V 各自超调偏压下的检测效率

反射回来的闪烁发光会随之被检测出来，这将会大大提高检测效率 DE。

盖革雪崩的增益越大就会引入额外的处理过程，比如脉冲和串扰都需要额外的处理过程，这个串扰也是信号的一部分，尤其是在 SSPM 工作在一个较高的偏压状态下。GPD 单元由于部分电荷的延迟释放会产生盖革脉冲；至于串扰是热载流子发射产生光子从而激发了相邻单元的触发造成的[60,62]。由于这些额外的处理过程限制的偏压从而限制了 GPD 的最大操作偏压和检测效率。正如公式 13-10 所示的这些处理过程对于被触发的 GPD 单元数目也起到了一个倍增的效果。当被触发的 GPD 单元数目占总的数目的百分比如果小于 30% 就可以认为这个入射的光信号是小幅值信号，这时候可以认为 SSPM 对于入射光子数目的反应是线性的。

$$<n_t> = \frac{<q>}{G_q} = M_a(\tau) \cdot M_x \cdot <n_t^0> \sim <M_a(\tau)> \cdot (DE<n_p> + <n_a>) \tag{13-10}$$

在这个公式中，检测效率和 $<n_p>$ 的乘积代表的是由输入光学信号和相对于输入的暗电流 $<n_d>$ 触发的像素的平均数目。$<n_t^0>$ 表示的是最初始的状态。SSPM 中被额外触发的单元不是由于脉冲导致的就是由于串扰导致的，这些额外触发的单元代表的是下一个状态 $<n_t>$，$<n_t>$ 表示的是被触发像素数目的倍增状态。区分初始触发 GPD 单元数目和下一状态被触发的 GPD 单元数目对于由于二次倍增项的贡献造成的过剩噪声的具体描述或者是过剩噪声的方差是很重要的，这里的 $<n_t^0>$ 相对于式（13-4）中的 $<n_e>$，$<n_t>$ 相对于 $<n_s>$。利用每个单元的增益 G_q 来衡量信号电荷量 $<q>$ 是很方便的，这就是脉冲幅度和被触发的 GPD 单元数目的直方图分布。

脉冲后对信号的贡献依赖于积分时间 π。脉冲之后的盖革脉冲在 GPD 单元放电之后产生的电荷波动是很大的，这是因为电荷是在盖革作用发生后立即产生的，

这就意味着 GPD 单元在放电之后没有完全恢复至偏压。

被触发像素的数目在统计学上的结果是呈二项分布的[62]，下面的表达式描述了二项分布 $P_{n,p}$（v）以及脉冲高度与入射光强度分布以及 SSPM 的检测效率。

$$P_{n,p}(v) = \frac{n!}{v!\ (n-v)!} \cdot (p)^{v} \cdot (1-p)^{n-v}$$

$$n \rightarrow n_{ttl}, p \rightarrow \frac{<n_t>}{n_{ttl}} = M \cdot \left\{1 - EXP\left[-\frac{DE<n_p>}{n_{ttl}}\right]\right\}, v \rightarrow n_t$$

$$P(n_t) = \frac{n_{ttl}!}{n_{ttl}!\ (n_{ttl}-n_t)!} \cdot \left\{\frac{n_t}{n_{ttl}}\right\}^{n} \cdot \left\{1 - \frac{n_t}{n_{ttl}}\right\}^{nn_{ttl}-n_t}$$

$$\left\{\frac{\sigma_{nt}}{<n_t>}\right\}^2 = \frac{F_{SSPM}\left[<n_t>\left(1-\left(\frac{<n_t>}{n_{ttl}}\right)\right) + <n_d>\right]}{<n_t>^2} \tag{13-11}$$

式（13-11）中，$P_{n,p}$（v）表示的是在 n 次试验中成功测到了 v 次的概率，单次试验能测到的概率是 p。这个公式与一个 SSPM 中被触发的 GPD 单元数目的统计分布的公式是类似的，M 表示的是触发产生的放大系数，M 是 M_a 和 M_x 的乘积。这个公式与被触发 GPD 单元数目的统计方差也是类似的，其中 F_{SSPM}表示的是 SSPM 检测器的超调误差。最后一个表达式说明二项统计分布也能够描述被触发单元数量的方差，并且脉冲后以及串扰过程产生的偏差也包含在了超调噪声这项中。

泊松分布能够很方便地描述对于微弱幅值的闪烁脉冲检测的概率分布，但是当光足够强使得 30% 以上的 GPD 单元被触发了的时候，泊松分布就不如二项分布那么精确了。通常我们用 n_{ttl}来表示 SSPM 器件中 GPD 单元的总数量。对于慢的闪烁脉冲，慢是相对于 GPD 单元的反应速度来说的，一般来说慢的闪烁脉冲在 CMOS 器件中指的是脉冲宽度在 50ns 左右，就能触发 GPD 单元，如图 13-9 所示的。因此 n_{ttl}的数值大小可能被校正从而包括了受到影响的 GPD 单元的数量，这些 GPD 单元在反应中能够被触发，从而导致 n_{ttl}与有效的或者说真是的 n_{ttl}之间有了一个 τ 的依赖关系。

对于强信号来说，这里的强指的是被触发的 GPD 单元数量占总数的 30% 以上，这时 SSPM 的响应信号与入射光子数目已经不是线性关系了。式（13-2）说明了被触发 GPD 数目与归一化的泊松分布的入射光子脉冲[63]之间的关系，这里的 GPD 数目不包括由串扰和脉冲之后信号触发的 GPD。

$$<n_t^0> = n_{ttl} \cdot (1 - e^{-DE<n_p/n_{ttl}>}) \tag{13-12}$$

尽管其他的公式也能够描述 SSPM 由泊松分布的光子产生的饱和状态，但是式（13-12）能够最方便地且贴近实际地描述饱和状态，如图 13-11a 所示的。其他的描述饱和状态的公式包含了对积分时间的依存关系，这类公式也有很多[64]。

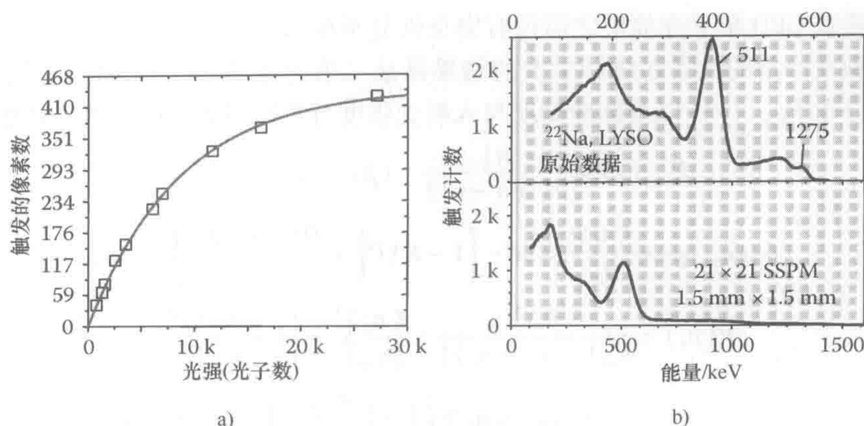


图 13-11　本图说明了被触发 GPD 数量或者说被触发的像素的数量与入射光强的关系（需要明确一点测量由泊松分布的光子激发的非线性饱和反应的时候用到的 SSPM 的 GPD 单元数目是有限的，并非统计学上无限的。b）是两个相同的具有 400 个单元的 SSPM，并且有一个 LYSO 的闪烁体检测器，被 ^{22}Na 激发。上面的图是对被触发的单元的计数，可以看出图中显示的被触发的数量已经超过了 441，这是因为积分时间是 100ns，所以 50ns 的事件重复触发了 GPD 单元导致的。下面的图显示的是修正过的能量图谱）

SSPM 检测器的饱和也导致了脉冲高度图谱的畸变，如图 13-11b 所示的。这个修正相对来说是很直接的，但是很重要，因为这对于确定能量分辨特性是小的 SSPM 检测器还是大的闪烁信号是很有意义的。很明显对于一个给定的闪烁脉冲幅值来说增加 SSPM 的 GPD 单元数量能够减小非线性。

暗电流并没有被修正，它类似于一个稳定的背景电流，随机触发 GPD 单元。相对于输入而言，1mm × 1mm 大小的 CMOS SSPM 在室温下的暗电流在 10pA 左右，如果增益是 10^6 那么测得的电流大小就有 10μA。和普通光敏二极管、APD 类似，输入参考暗电流会随着温度和区域变化的。在脉冲幅值、能量、分辨率很重要的场合里由于温度导致的暗电流的波动从根本上限制了检测器的尺寸大小。

APD 和 SSPM 的 GPD 单元的击穿电压也都与温度有关。在一个 SSPM 中增益 G_Q，盖革概率 P_g 都依赖于超调偏压 $V_{bias} - V_b$，V_b 也就是击穿电压。击穿电压的温度系数是 50mV/℃。施加一个大的超调偏压能够减小 SSPM 信号的温度依赖性。这里有一个超调偏压量和噪声的权衡，这是必须要优化的。要调节偏压的超调量来稳定 SSPM 的温度波动。

正如在公式 13-8 中所示的，增益是依赖于结电容，并且 SSPM 的电容量是随区域变动的，也随 GPD 单元数目变动。一个 30μm × 30μm CMOS GPD 单元在偏压下的典型的结电容的容量约为 130fF。

还能够对信号电荷起到作用的有欧姆项 q_0，还有在盖革雪崩终止之前流经降压电阻的电流，如式（13-13）中积分项中给出的。当然这些通常都是可以忽略的，也就是被看作为0。

$$q_{\mathrm{SSPM}} = M_{\mathrm{A}} \cdot M_{\mathrm{x}} \cdot G_{\mathrm{q}} \cdot n_{\mathrm{t}} + q_0\left(+ \int_0^{t_{\mathrm{q}}} iR_{\mathrm{q}}\mathrm{d}t\right) \tag{13-13}$$

在模拟的光电探测器中，比如PMT和APD，光信号的增益带来的噪声 G_{q}，在数字的SSPM器件中相对来说要更大，并且加宽了检测的光子数目的范围。在单个光子激发中就完全掩埋了信号。在SSPM检测器中，相对于脉冲后信号和串扰对GPD造成的激发来说由于 G_{q} 导致的噪声要小得多，以至于可以忽略。

13.2　SSPM的特性

SSPM中累加并联的每一个GPD单元产生的脉冲电荷，输出了一个具有较大增益的模拟输出信号，这个信号的大小是能够通过偏置电压来调节的，这个过程同PMT中的类似。在这一节中我们讨论的是SSPM器件的基本电子特性。GPD的基本模型已经在很多著作中详细的讨论过了[45,48,66]，. 下面的内容是对GPD电路简单的模型的一个总结。

13.2.1　基本电气特性和模型

对光子的吸收激发了GPD的自我传播雪崩的过程，就是所说的盖革雪崩，也就是GPD单元对结电容的放电。放电过程由于镇流电阻的存在直到二极管上的偏压降到击穿电压之后才会发生。放电过程产生的电荷量与结电容和超调偏压成比例关系。由盖革雪崩产生的电荷脉冲可以看做是一个电流源的模型。

图13-12a展示的是SSPM器件的原理图，包括GPD单元，串接一个降压电阻然后并联成一个阵列。图13-12b展示的是等效电流源表示的SSPM单元，包括一个串接到降压电阻上的GPD单元。图13-12c展示的是瞬态电流源脉冲模拟盖革雪崩产生的电荷的示意图。许多一阶模型的电气特性都是根据Cova的文献而来的。

电路模型产生的电荷脉冲有一个上升时间，这个上升时间是呈指数上升的，并且下降也是指数级的，这与盖革放电被终止之后耗尽层的电荷消耗完的过程是相吻合的。当终止时（GPD上的电压降到 V_{b}），由于电场的存在，耗尽层电荷通过的时间都是10~100ps级别的。在模拟电荷脉冲时，准确值通常并不重要，因为这些时间与50ns的再充电时间相比变化很快，再充电时间是与 C_{jn} 和 R_{q} 的乘积成比例的。

下面的列表总结了SSPM单元一阶模型的特性以及一些输入参数，这些输入参数是用来描述电流源的，我们用这个电流源来模拟GPD信号的电荷脉冲：

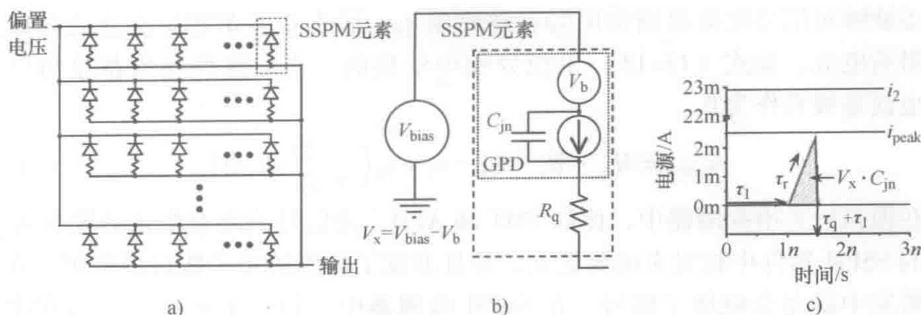


图 13-12 a）SSPM 检测器的原理图，GPD 单元串联了降压电阻之后并联成一个阵列；b）SSPM 的模型：包括一个瞬态电流源，一个结电容，一个电压击穿电压的电压源，偏压的电压源和整流电阻。c）展示了由电流源产生的瞬态脉冲的过程，这是盖革雪崩的模型

V_b表示击穿电压；

R_q表示终止电阻；

C_{jn}表示结电容；

R_{on}表示二极管导通的电阻或者是串联的电阻；

V_{bias}表示偏压。

这些 SSPM 和 GPD 的参数的具体值都可以利用传统的 *I-V* 和 *C-V* 测量仪器来测出来。这个二极管的导通电阻或者说串联电阻指的是二极管在正常工作导通时的电阻。这个电阻与仪器的表面电阻有关，并且能够从正向偏压的 *I-V* 曲线中恢复。这些特性能够用来计算下面的参数。下面的这些参数对描述电流源产生 GPD 电荷脉冲是非常必要的。

τ_r表示的是上升时间；

τ_q表示终止时间（或者翻译成猝灭时间）；

i_2表示等效电流。

式（13-14）展示了 GPD 的特性参数，这些参数是用瞬态电流源来模拟 GPD 电荷脉冲必需的几个参数。

$$\tau_r = C_{jn} \cdot R_{on}$$

$$\tau_q = -\tau_r \cdot LN\left(\frac{V_b}{V_{bios}} + \frac{V_b}{V_{bios}} \cdot \frac{R_{on}}{R_q} - \frac{R_{on}}{R_q}\right)$$

$$i_2 = \frac{C_{jn}(V_{bios} - V_b)}{\int_0^{t_q} f(t)\,dt} = \frac{C_{jn}(V_{bios} - V_b)}{\tau_q + \tau_r\left(\mathrm{Exp}\left(-\frac{\tau_q}{\tau_r}\right) - 1\right)} \quad (13\text{-}14)$$

式中，$f(t) = 1 - \mathrm{Exp}(t/\tau_r)$。在一些版本的 SPICE 程序中（电路模拟程序），式（13-14）中的几个参数也可以用来描述电路仿真中电流源的指数脉冲公式，可见在不同版本的 SPICE 中参数是有些混乱的，这点需要注意。

用指数上升和指数下降的电流脉冲来模拟 SSPM 单元的电路特性看上去有些直白，但是可悲的是许多版本的 SPICE 都没有为电流源提供一个合适的公式。有一个“legacy”版本的 SPICE 提供了下面的一个脉冲公式，只是这个公式不适合我们这里应用：

$$i(t)=I_1+(I_2-I_1)\cdot\left(1-\exp\left(\frac{-(t-Td_1)}{\tau_1}\right)\right)+(I_2-I_1)\cdot\left(1-\exp\left(\frac{-(t-Td_2)}{\tau_2}\right)\right) \tag{13-15}$$

在这个公式之中，当 τ_2 比 Td_2 快的时候这个公式就不产生指数上升和指数下降的脉冲了。而这正是盖革脉冲的情形。公式中，τ_1 是上升时间，Td_1 是任意时刻的开始时间点，Td_2 是终止时间，τ_2 是电子从耗尽层扩展到终止时候所需要的时间。诸如 Start-HSpice 版本的 SPICE 提供了如下的一个公式来模拟对时间依赖的电流源，从而模拟 GPD 电荷脉冲。

$$i(t)=I_1+(I_2-I_1)\cdot\left(1-\exp\left(\frac{-(Td_2-Td_1)}{\tau_1}\right)\right)\cdot\exp\left(\frac{-(t-Td_2)}{\tau_2}\right) \tag{13-16}$$

一个基于行为模型的电流源或者分段线性电流源能够在“legacy”版本的 SPICE 中作为一个工作区来实现。对于一阶“first-order”的早期的描述能够用来简单地模拟 GPD 和 SSPM 器件的电路，例如在成像领域 SSPM 中的位置敏感的检测仪器中的电阻合成，电荷分流网络。

13.2.2　SSPM 的实验特性

SSPM 的实验特性分成两个部分。一个是用来标定 SSPM 器件电气特性的测量方法，另一个是用来恢复触发的 GPD 单元数目的分布的测量方法，这提供了确定增益的必要信息，这个增益由于串扰和后脉冲所以与触发的 GPD 单元的平均数目和超调噪声都有关。

13.2.2.1　SSPM 器件的电子特性

传统的 *I-V* 和 *C-V* 检测方法标定出了 SSPM 器件的基本电路特性。在单个 GPD 单元上施加正向偏压就能计算出总的串联电阻包括降压电阻和串联电阻或者说 GPD 的导通电阻。正向偏压的微小波动会使得对于 SSPM 器件的正向偏压的 *I-V* 曲线的分析变得很复杂。

对于 GPD 的串联电阻或者导通电阻的校正需要一种不依赖于降压电阻的测量方法或者是 GPD 单元串联电阻的测量方法。一个非线性的最小二乘法拟合被用于测量 13-13a 中所列出的那些参数。由于拟合公式的构成是这样的，一个解析表达式中的 *I* 是 *V* 的公式这在二极管的 *I-V* 表达式中由于串联电阻的存在而没有找到，这个拟合的 *V-I* 曲线与 *I-V* 曲线是相反的，因为我们可以得到 *V* 作为 *I* 函数的解析表达式。

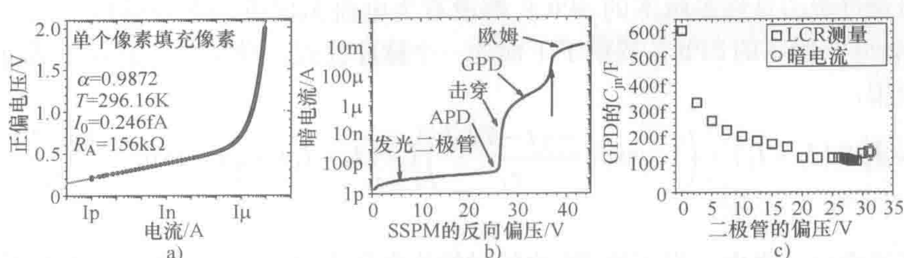


图 13-13 a）是 SSPM 正向偏压的暗电流的 *I-V* 曲线。正向偏压的 *I-V* 曲线常常用来计算硅器件的串联电阻。b）是在室温下 SSPM 的反向偏压时的 *I-V* 曲线。反向偏压的 *I-V* 曲线展示出了二极管击穿电压处于盖革模式和过渡（终止停止）之间，图中也标出了曲线中二极管模式、APD、GPD 以及欧姆模式的位置。在盖革模式的时候，曲线开始翻转，显示了非线性增长，这是由于增益、暗电流、盖革模式增益的非线性表现导致的。在被动的终止停止之后器件串联上一个限流电阻开始导通。c）显示的是 SSPM 的电压和电容的关系。方形的图形是用 LCR 来测量的。由于整个 SSPM 都在使用所以测出的电容要被 SSPM 的像素数或者说 GPD 单元数量来平分也就是除以 961。圆圈代表的曲线是对结电容的测量，利用测量暗电流除以每秒钟触发的数目来计算得到的，前提是增益是结电容和超调电压的乘积

SSPM 器件的反向偏压 *I-V* 曲线携带了暗电流的信息，也携带了使用一个标定好的照度源时候的直观检测效率（所谓直观是指的包括脉冲后信号和串扰信号），也携带了击穿电压和最大操作偏压的信息。SSPM 的 *C-V* 测量能够得出结电容的大小，当然也要被阵列中的 GPD 单元的数量均分。

图 13-13b 是 SSPM 的 *I-V* 曲线，它是利用半导体测试仪 HP4145A 测得的，图中已经标出了哪个区域工作在二极管、APD、GPD，以及电阻模式。图中也显示了电流的增加是由于雪崩（电压在 27V 左右）造成的，在被动猝灭停止时（电压在 38V 左右）出现了另一个电流增加峰。被动猝灭失败可以从图 13-14 中看出。图 13-14 是一个 GPD 单元在 LED 照射下的 *I-V* 曲线，同时将猝灭失败区域的波形利用示波器记录了下来。大阻值的猝灭电阻保护了 GPD 单元免受高偏压的损害以及高强度光源照射时的损害。

图 13-14 显示了利用一个非线性的最小二乘法拟合数据曲线（是实线曲线）来得出击穿电压的公式。注意在 0V 左右的电流显示出在 0～5V 的时候收集效率并没有随着偏压的升高而升高，此时检测的电流都是低于皮可安培计的检出下限的。

结电容决定了盖革放电的增益，这个增益在绘制 GPD 触发数量直方图的时候是很有用的。13-13 的 c 图显示的是利用 HP4274A 半导体测试仪测得的 *C-V* 曲线。

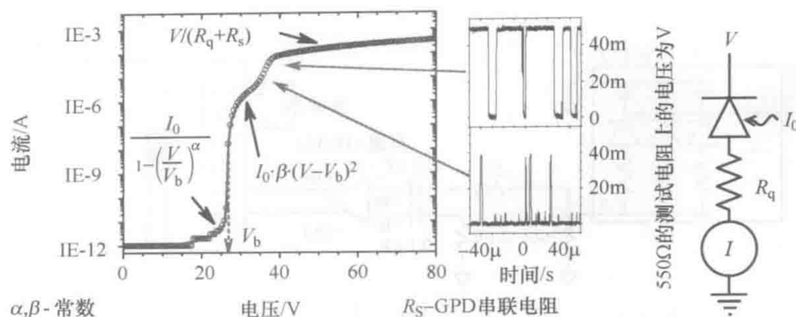


图 13-14　单个 GPD 单元的电流电压曲线，其中 V_b 是雪崩击穿电压，以及图中正向终止失败器件变成纯阻性时的终止击穿电压

圆圈所代表的曲线是偏压时候的暗电流，它测量的是在数个微秒之内被触发的 GPD 单元的总数量，给出了总的暗计数率。将电流测量得出的超调偏压和计数率进行计算就能得出在偏压的时候的结电容的估算。

在某些 SSPM 器件中附加有测试单元，这些独立的测试单元可以利用数字或者通用计数器和脉冲 LED 来标定脉冲后增益[67]和串扰的增益[69]。串扰的增益可以通过比较余下单元在偏压和没有施加偏压前后的暗计数率来估算。这些独立单元的使用是非常方便的，因为 SSPM 器件信号的数字特征很容易被器件中的其他单元的混乱的暗电流所埋没。输出电子设备能够对波形进行分析从而减小了脉冲混乱也有助于标定 SSPM 器件的特性。

总的来说，这些电子特性提供了 SSPM 产生的信号的参数，这些参数能够在之前提到的一阶模型中用到。这点在将输出电子设备集成到芯片上的时候很有用，特别是在利用标准化的商用的 CMOS 工艺。光电检测的特性包括检测效率和依赖于脉冲和串扰增益后的噪声项，这对于估测 SSPM 传感器的预期特性是很重要的。

13.2.2.2　波形和变换分析

检测效率是 SSPM 光电检测器的一个重要测量特性。与 M_a 和 M_x 相关的超调噪声代表了另一个重要特性。为了确定这个噪声项，由串扰和脉冲后导致的触发单元的增益必须要测量出来。目前的波形分析仪，许多方面都与 Du 和 Retiere[69]分析仪相似，都能够提取被触发 GPD 单元数目的分布。SSPM 检测器波形的数字化和波形的分析提供了一个标定 SSPM 器件特性的便捷方法，因为它们能够排除混乱因素。SSPM 提供相对大一点的增益使得它能够驱动高速放大器。图 13-15 展示的是一个由 Johnson[71]使用的一个装置来数字化 SSPM 产生的波形并且存储下来。

图 13-16 为在室温下记录的 1.5mm×1.5mm 大小的 SSPM 暗电流波形。由于暗电流产生了盖革脉冲，此时的超调偏压是 8V，也就是说施加的电压比雪崩击穿电

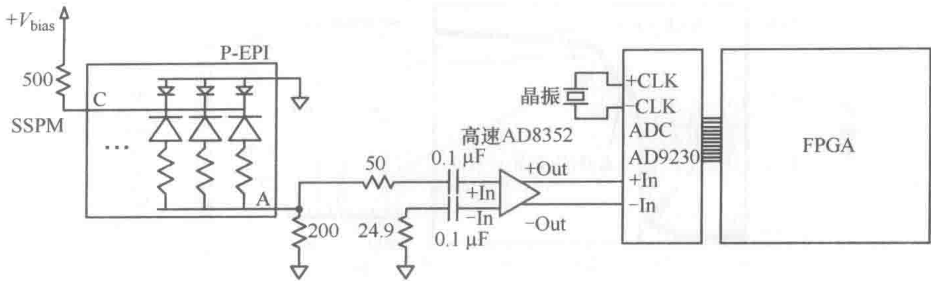


图 13-15 用来将 CMOS SSPM 检测器数据波形数字化并且存储的装置的模块示意图，从而能够接着进行后续的分析。这个装置本质上就是一个耦合到 ADC 的高速放大器

压 V_b 还要高 8V。图中标有单个事件的区域显示的是一个在热噪声之中依然很清晰的一个单个盖革（Geiger）雪崩事件。当然在图中也包含了多个盖革雪崩事件的波形。对波形进行分析的目的是为了将测量得到的叠加的盖革脉冲分解出来，并通过赋值和时间来确定单个盖革脉冲。利用这个方法就能够得到一个脉冲幅度的直方图从而估算被触发的 GPD 单元的数量分布，进而就能够确定串扰和后脉冲的增益也能够看出 SSPM 的超调噪声。

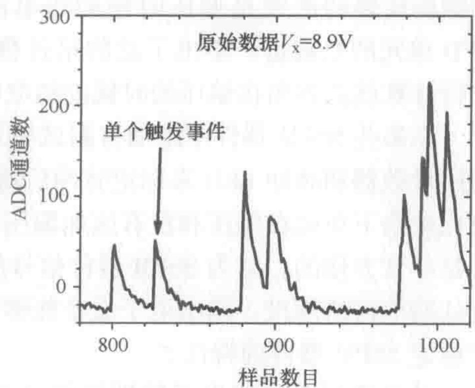


图 13-16 在室温下记录的 1.5mm × 1.5mm 大小的 SSPM 器件的暗电流波形

为了分析波形，GPD 反应公式是由波形中好的波形的均值来计算得到的。这个挑选的过程可能会引入偏差，但是相比模型公式来说，利用测得的波形更容易容忍由于阻抗匹配或者输出电子设备导致的波形的失真。奇异值的分解被用来反转具有代表性 GPD 反应波形构成的矩阵，这些具有代表性 GPD 反应波形的起始点呈现一列递增。反转矩阵被原始数据向量放大产生了一个新的向量用来描述每一步中具有代表性的 GPD 波形的幅值。

图 13-17a 展示的是就是这种转化，被触发 GPD 单元或者像素数量的大小与时间之间的关系。这种转化的本质是从波形数据中对典型 GPD 反应波形的反卷积。

在转换过来的数据中标出峰值来将盖革事件从暗电流中识别出来，画出他们的幅值与时间的直方图。图 13-17b 中的 1μs 间隔内的时间就被舍弃了，因此一个初始的盖革脉冲或者暗电流计数就成为了时间的起点。被触发 GPD 单元的数量分布从统计暗电流事件开始上升，当然也包括串扰的贡献。

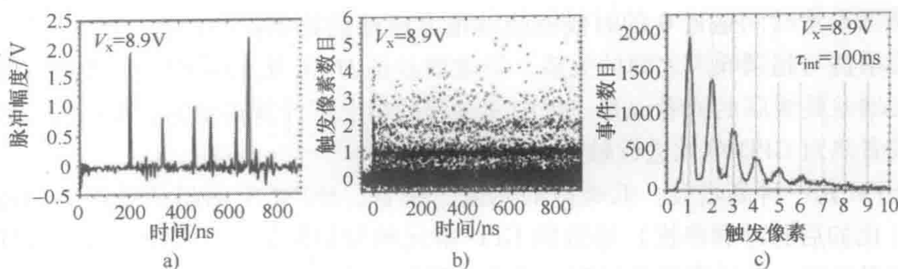


图 13-17 a）展示的是具有代表性的 GPD 反应脉冲和时间的关系，其中 GPD 的反应脉冲本质上是从波形反卷积得到的；b）展示的是从一个暗电流盖革事件作为起点，每隔 1μs 时间的脉冲高度直方图；c）展示的是事件数量与触发的像素之间的直方图，这是每隔 1μs 采集 100ns 时间片内的触发事件数量得到的。额外的处理过程包括排除了 0 幅度的峰值并且将峰值和触发的像素数量对应起来了

选定一个时间间隔来统计一定时间片内产生的像素或者说 GPD 单元的数量和盖革事件的数量，利用两者绘制一个直方图，这个结果就是图 13-17c 所显示的，它的时间片长度是 100ns。这个图谱与期望的二项分布的偏差能够确定由于后脉冲和串扰以及超调噪声导致的增益。

脉冲高度的采集能够用来计算预期的输出参考暗电流，具体做法是将采集到的电荷累加然后被总的采集时间平分。图 13-18 比较了计算得来的暗电流和实际测量的暗电流，两者也表明了从分析中得到的盖革脉冲的幅度和数量与测得的电流是一致的。

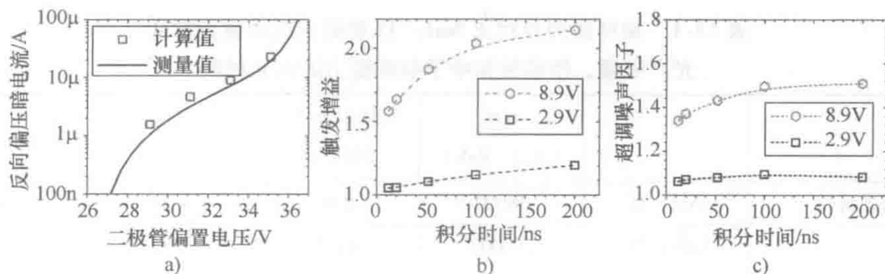


图 13-18 a）展示的是从直方图波形中计算得到的暗电流大小和实际测量得到的暗电流大小，需要指出的是反向雪崩击穿电压的大小是 27V；b）展示的是串扰和后脉冲产生的增益与时间片的关系，串扰的贡献可以推测是在时间片的起点就开始的，偏差是由后脉冲产生的；c）展示的是超调噪声因子和积分时间片之间的关系

图 13-18b 展示的是在 4V 偏压的时候串扰和后脉冲的增益与采集时间的关系。随着采集时间的增加，增益也增加到了一个上限，这是由于后脉冲导致的现象，同

时推算当采集时间逼近 0 的时候就能够很方便地估算串扰的增益。图 13-18c 展示的触发增益与超调噪声之间的关系，触发增益是 M_a 和 M_x 的乘积。超调噪声是在假设触发增益是级联的或者说是一个中间过程的情况下计算得到的，最初的过程是由光学或者热对 GPD 单元进行触发的。

SSPM 是一种高增益、低噪声的光敏二极管。SSPM 中的超调噪声与增益中的波动（比如后脉冲和串扰）导致的 GPD 单元触发数量的增加有关。对 SSPM 波形的分析提供了一种标定增益过程、波动过程和噪声项的方法。

13.3 核探测应用中的新兴闪烁体材料的回顾

对于闪烁材料来说 SSPM 是一个很流行的检测器，因为在计数过程中暗电流中的噪声被降至最低了。暗电流的发生是随机的，然而闪烁光照射 SSPM 是以脉冲的形式发生的，所以 GPD 被闪烁事件触发从本质说是一致的。近期研究的闪烁材料的特性包括能量分辨率，能与室温半导体检测器抗衡的器件，除此之外还有改善了中子检测能力的材料，从带电粒子检测中恢复出线性能量变化。表 13-1 比较了 NaI：Tl 与新型闪烁材料的特性。

表中显示了不同种类的物质，也列举了最近研究出的闪烁材料。不仅仅是因为这些材料具有史无前例的发光度，而且也具有很高的能量分辨率特别是对于小于 100keV 的事件的响应比例。为了与 SSPM 检测器耦合，采用了高速闪烁材料，这就使得对于特定能量分辨率就能够使用大面积的检测器，因为伴随着信号采集到的背景事件的数量能够随着采集时间的减小而减小。

表 13-1 按种类列表对比 NaI：Tl 和新出现的有更高的光产出量、相称性和中子探测能力的闪光材料

		亮度（光子/MeV）	脉冲持续时间/ns	发射峰值/nm	参考文献
闪光材料	NaI：Tl	38000	230	415	[6]
碱土金属卤化物相关	CaI_2：Eu	100000	1150	470	[71，72]
	SrI_2：Eu	92000	900	430	[71，72]
	BaBrI：Eu	93000	500	435	[72，73]
稀土碘化物	YI_3：Ce	100000	34	530	[72]
	GdI_3：Ce	99000	33	550	[72，74]
	LuI_3：Ce	110000	30	475	[75]
冰晶石	CLYC	20000	37	370	[75]
	CLLB	55000	55	420	[75]
	CLLI	55000	50	450	[75]

（续）

		亮度（光子/MeV）	脉冲持续时间/ns	发射峰值/nm	参考文献
有机物	TPB	20000	4~20	440	[76, 77]
	DPA	20000	16	470	[76, 77]
	李水杨酸	5000	14	425	[76, 77]
第Ⅱ~Ⅳ族和其他	ZnSe：Te	55000	50000	645	[78]
	ZnTe：O	110000	1000	645	[79]
	$LiGdCl_4$：Ce	97000	50~9900	435	[80]

13.3.1　伽马射线光谱学

在闪烁检测的场合下，闪烁材料自身反应的能量决定了产生的光脉冲的幅度。脉冲幅度与频率的直方图说明了检测到的辐射场。图 13-19 展示了器件的原理图，以及一个能够分辨出单个光电子事件幅值的标准双碱阴极 PMT 的脉冲高度图谱。这个幅值使得能够直接计算检测到的光子的数目，进而通过量子效率得到闪烁体的光子数目。

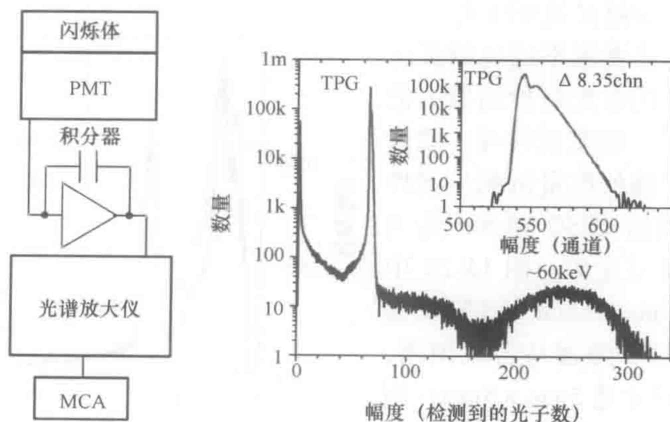


图 13-19　用来标定闪烁检测器和核谱检测仪中产生的光的仪器的原理示意图。测得的脉冲高度图谱能够用来确定检测到的光子的数量，前提是单个光子也能被分辨出来，如泊松分布拟合图所示。TPG 表示的区域是拖尾脉冲（脉冲尾部延迟大于上升时间）信号，这是一个为了校准而注入的电荷脉冲。插入的图中的数据是在没有 241Am 放射源的情况下得到的，但是图谱中的 TPG 区域是在有放射源的情况下得到的

检测到的光子数目能够用于标定闪烁检测器产生的光，然而在核图谱场合下通常是将脉冲幅值转换成检测到的辐射的能量，单位是 keV。在伽马射线光谱学中，直方图峰值的宽度代表了能量的分辨率。最小化能量分辨率能够提高从图谱中识别

信息的能力，即使有背景的存在。这对区分图谱中同位素产生的特征是很重要的。对于闪烁体检测器检测到的能量分辨率可以写成三项之和，即

$$\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2 = F\cdot\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Detector + Dark}} + \left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Scintillation}} + \left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Readout}} \tag{13-17}$$

式中，F 是超调噪声因子；$\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Detector + Dark}}$ 表示的是检测到的光子和暗电流的贡献；$\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Scintillation}}$ 项包括了闪烁材料非线性反应造成的影响；$\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Readout}}$ 包括了输出电子设备的贡献。

公式说明了超调噪声对于能量分辨率有一个直接的作用。反应的平均能量 E 与闪烁材料产生的光子的数目成比例。平均反应能量和方差与检测到的光子数目有直接的关系，当计算这一项的时候，比如说 SSPM，检测器中非线性的反应需要考虑进来[65]：

$$\left(\frac{\sigma_E}{E}\right)^2_{\text{Detector + Dark}} \sim \left(\frac{\sigma_s}{\langle n_s \rangle}\right)^2_{\text{Detector + Dark}} \quad \text{（基于线性响应）} \tag{13-18}$$

在式（13-18）中，信号中包括检测到的闪烁体的光的贡献和暗电流的贡献。暗电流的贡献可以从拖尾脉冲发生器 TPG 的峰值宽度来计算确定；然而输出噪声对于 TPG 宽度的贡献必须要减去。

一个非线性或者说不成比例反应的闪烁材料，即闪烁光对检测器的能量分辨率不与反应能量成线性，或者说不与闪烁检测器的能量沉积呈线性关系。这对于诸如 LYSO 和 NaI 的闪烁材料来说可能是主因。图 13-20 中是一个 5mm × 5mm × 5mm 的 LYSO 晶体在 ^{22}Na 的照射下的伽马射线图谱，COMS SSPM 的尺寸是 5mm × 5mm；同时还有双碱阴极 PMT 检测到的伽马射线图谱。图谱中两个检测器的 511keV 峰值时候的能量分辨率是不相上下的：CMOS SSPM 峰值的宽度是 13%，PMT 是 12%。

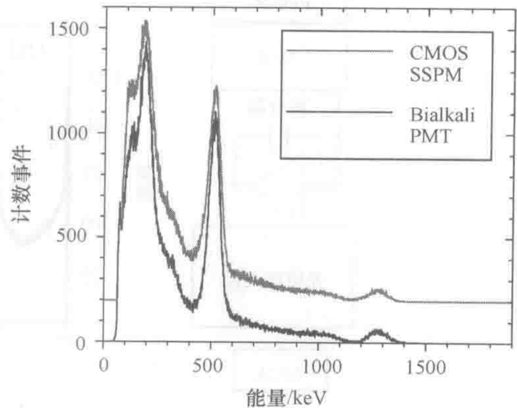


图 13-20 双碱阴极 PMT 和 CMOS SSPM 器件同时利用 LYSO 晶体接受 ^{22}Na 照射产生的伽马射线图谱，可见两者具有不相上下的能量分辨率

与能量分辨率有关的第三项指的是输出电子设备噪声的贡献。在伽马图谱中，前置放大器的噪声通常决定了输出噪声的幅值。和输出噪声相比，检测器的内部增益增大了信号的幅度。输出噪声的幅度通常是在低偏压下伴随着 TPG 信号来检测的。许多文献讨论了在伽马图谱中如何最小化输出噪声的问题[10,81,82]。

13.3.2　其他应用：中子检测、带电粒子检测和医学成像

闪烁体检测器的其他应用还包括：中子检测（包括热中子和高能中子）、带电粒子的检测和医学成像。对于中子的捕获通常是在特定闪烁材料中掺杂诸如^{6}Li，^{10}B，^{157}Gd的物质，这样就对热能具有了很高的检测能力，能够发生放热反应，从而在闪烁材料中产生光。对于这些应用，区分由捕获中子产生的光和伽马射线相互反应产生的光的能力是非常重要的。高能中子是利用反冲质子产生的闪烁光来检测到的。

当与闪烁体相互反应产生光的时候带电粒子也会沉积能量。产生的光与粒子的能量和质量之间的关系已经由 Briks[83,84] 说明清楚了。在粒子能量高时，且在闪烁体中穿行时，能量就会被沉积，光强会减小。对于带电粒子的检测也包括对于宇宙射线的检测。

医学成像领域[70,87] 要求能够对放射线同位素进行检测和定位。成像技术如 SPECT 和 PET 需要图像传感器或者位置敏感的检测器。这些核成像技术通常需要标记生理学上的目标，其他形式的成像技术比如说 MRI 和 CT 技术提供了一个形态学依据。结合了生理学和形态学成像的医学成像仪器正在兴起。自从 MRI 能够提供精确的软组织对比度之后，能够在环绕的磁场中操作的核成像检测器就变得非常迫切。下面介绍的位置敏感的光电倍增管检测器就是为了满足这个需求而研究出来的。

13.4　应用于特殊闪烁检测场合的 CMOS SSPM

利用商业 CMOS 技术来设计和制造 SSPM 检测器为满足特殊应用的集成器件提供了一个很方便的平台。接下来要讲述的第一个应用就是利用闪烁体制造辐射量测定仪器的例子[88,89]，这里是利用了一个小的硅 SSPM 检测器代表一个理想的低成本、微功耗、紧凑的闪烁体检测平台。第二个应用的例子说的是集成了带有 GPD 单元的比较器来产生像素级别的信号或者说数字式 SSPM。第三个例子是集成多个器件产生图像信号，也就是 PS SSPM[92-94]。

13.4.1　实时光谱剂量计

许多剂量计是利用射线与物质相互反应来计算剂量的。通常这些检测器要求一个读出的步骤，这一步通常需要加热或者照射。利用闪烁材料来检测剂量是一个实时的灵敏的检测方法。包含有 CMOS SSPM 检测器使得对于辐射时间的检测与盖革管相类似，但是又不同于盖革管，事件的幅度比如说闪烁脉冲描述了相互反应的能量。

图 13-21 中在芯片上面的图就是利用 CMOS 工艺制作的放射量测定芯片。芯片包括 SSPM 检测器，并连接到一个模数转换器以及一个用来存储检测到一定能量范围数目的 ROM。当使用比人类组织密度大的闪烁材料时，相互反应的能量信息也

是必需的，利用它来计算一个人体等效的剂量。

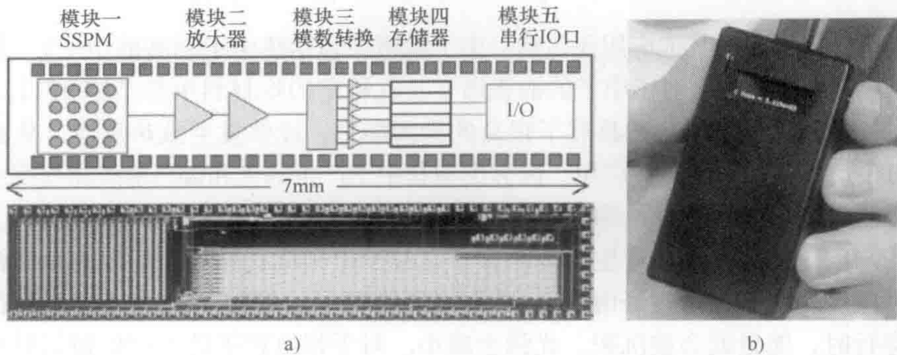


图 13-21 a）利用 CMOS SSPM 检测器制作的放射量测定芯片的实物图和原理图；b）利用芯片制作的基于电池供电的辐射量测定仪器

图 13-21b 是采用了辐射量测定芯片的辐射量测定仪的雏形照片。这个模块是电池供电的，且能显示测到的剂量。在芯片上集成这些器件能够在特殊的场合里满足低功耗的需求，大大延长了电池的寿命。这个辐射量测定仪能够适应各种不同闪烁材料。

13.4.2 像素级的 SSPM

SSPM 中触发的 GPD 单元数量的分辨能力将随着触发单元数量的增加而减小，这是因为 GPD 单元增益 G_q 的波动导致的。应该指出的是这点造成的影响相对于触发的 GPD 数量分布影响来说就是小巫见大巫了。为了保持触发 GPD 数目的分辨率，放射检测仪器公司的 Christian 等人制作了一个集成有比较器的 GPD 单元阵列[90,91]。图 13-22 展示了 4 个 SSPM 仪器的照片，仪器中每个 GPD 单元包含了一个比较器，比较器输出的数字信号是并行输出的。RMD 器件的占空因子是 29%，之前的图 13-9 中展示的仪器是 50%。

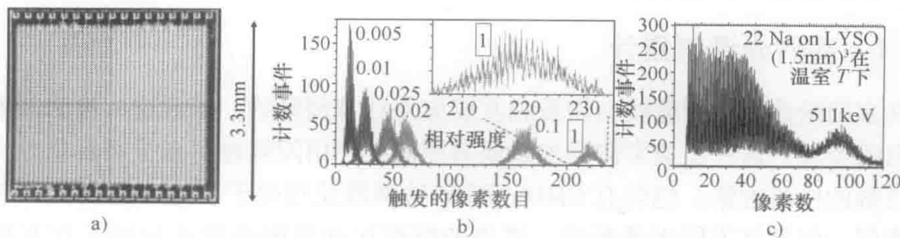


图 13-22 a）由放射监测公司的 Christian 等人设计的 CMOS SSPM 器件的照片，这个器件能够用于像素级别的检测也就是飞利浦公司所谓的数字 SSPM。b）入射光强不同的脉冲 LED，注意不同光强触发单元数量分辨率的区别。c）被 ^{22}Na 照射的 LYSO 晶体检测器的图谱，在 511keV 的峰上能很明显地分辨出检测光子的数量

信号状态不仅保持了触发 GPD 数量的分辨率也减少了增益对于温度的依赖性。飞利浦公司也制作了一个类似的器件，他们称之为数字 SSPM[95]。

13.4.3　位置敏感的 SSPM

当利用闪烁材料成像时，触发事件的位置和能量都要能够被分辨出来。在闪烁照相机里面，闪烁光是分布在一定数量的 PMT 检测器上的。在一些具体应用里 PMT 检测器是通过电阻网络电荷分割来汇集的。四路相连的电阻网络产生信号的比值确定位置信息，汇总的信号确定能量信息。

一个类似的电荷分割电阻网络也能够集成在一个 SSPM 检测器上[92-94]。四路输出信号的比值决定了位置信息[96]，总的信号的决定了能量信息。图 13-23 是一个分割的 LYSO 闪烁体阵列图片，旁边是一个 5mm×5mm 的位置敏感的 SSPM 的图片。当耦合到 PS SSPM 的时候，分割的闪烁检测器产生图像，当然是在^{22}Na 辐射源的照射之下。

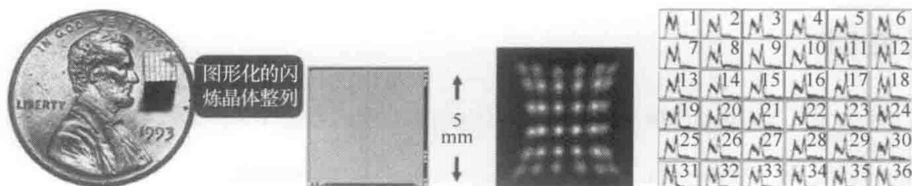


图 13-23　一个被分割的闪烁体阵列以及一个位置敏感的 SSPM 以及核医学的图像

正如图片所看到的，每个闪烁区块都被清晰地分辨出来了。右图显示了每个闪烁区块的能量图谱。

高增益、低数量的电气连接以及对磁场的不敏感都使得 PS SSPM 检测器成为 PET 和 MRI 技术中很有吸引力的技术。当然对于 PET 图像来说保持时间分辨率也是很重要的，PET 的输出电路也为此做了改进[97]。

13.5　总结

总的来说，利用闪烁材料的光电检测器通常都有以下几个特性：检测光学信号的效率，内部增益的噪声，超调噪声因子，暗电流的波动。在闪烁检测中信号由暗电流或者热而产生的电荷来触发的闪烁事件，从而产生了电荷脉冲形式的信号。PMT 是一种优秀的低噪声、高增益的检测器，并且最近在量子效率上又有所提高。PMT 的暗电流很小但是前提条件是偏压要很高，这一点使得它们在手持式仪器中变得非常复杂。

光敏二极管的量子效率很高但是并没有广泛地应用于闪烁检测的场合，因为闪烁脉冲中的光子数量很小。APD 是一种带有增益的光敏二极管，对于闪烁检测是非常理想的，也能够直接检测 X 射线。撞击电离限制了超调噪声的性能，使得超调因子 $F=2$，这就影响了信噪比和空穴的倍增，从而增大了偏压，影响了超调噪

声性能时的 $F>2$。

SSPM 检测器是 GPD 单元的阵列是一种新兴的技术，能够提供 PMT 的超调噪声性能和增益。在偏压状态下它们也能够承受强信号，比如室内光强。它们能够通过调整偏压至击穿电压之下从而作为光敏二极管阵列来使用。SSPM 器件的关键特性就是检测效率，输入参考暗电流以及为了触发更多 GPD 单元而引入的超调噪声。采用标准的 CMOS 制造工艺来制造 SSPM 器件大大简化了检测电流的集成并且为大规模生产创造了经济效益。

致谢

本章作者要感谢辐射监测公司的人员为 APD 以及 SPM 器件发展所做的工作，包括高校工作者、合作者以及下面的基金机构：DTRA、NASA、DNDO 和 DOE。

参考文献

1. H. Iams and B. Salzberg, The secondary emission phototube, *Proc. Inst. Radio Eng.*, 23: 55–64, 1935.
2. Photomultiplier, Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/photomultiplier (retrieved March 2011).
3. H. Kallmann, Lesson in a colloquium in Berlin-Dahlem, reported by Bloch, W, Kannman Elektronen sehen, *Natur und Technik*, 13: 15, July 1947.
4. R. Hofstadter, Alkali halide scintillation counters, *Phys. Rev.*, 74: 100–101, 1948.
5. H. Kallmann, Quantitative measurements with scintillation counters, *Phys. Rev.*, 75: 623–626, 1949.
6. G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, 3rd edn. New York: John Wiley & Sons, 2000.
7. S. R. Cherry, J. A. Sorenson, and M. E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders, 2003.
8. H. H. Barrett, W. Swindell, and R. Stanton, Radiological imaging: The theory of image formation, detection, and processing, *Phys. Today*, 36: 61–62, 1983.
9. W. R. Leo, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, 2nd edn. New York: Springer-Verlag, 1994.
10. V. Radeka, Low-noise techniques in detectors, *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci.*, 38: 217–277, 1988.
11. R. W. Engstrom, *Photomultiplier Handbook*, Vol. PMT-62. Lancaster, PA: RCA, 1980.
12. B. E. A. Saleh and M. C. Teich, *Fundamentals of Photonics*. New York: John Wiley & Sons, 1991.
13. J. R. Janesick, Charge-coupled CMOS and hybrid detector arrays, *Proceedings of the SPIE*, 5167, pp. 1–18, 2004.
14. J. H. Moore, C. C. Davis, and M. A. Coplan, *Building Scientific Apparatus*. New York: Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1989.
15. Hamamatsu-Photonics, UBA (Ultra Bialkali) SBA (Super Bialkali) Photomultiplier Tube Series, Electron Tube Division (www.Hamamatsu.com), Iwata City, Japan, TPMH1305E01, 2007.
16. J. P. V. S. Cunha, M. Begalli, and M. D. Bellar, High voltage power supply with low power consumption for photomultiplier tubes, in *IEEE Nuclear Science Symposium*

Conference Record, Knoxville, TN, Vol. N47-119, pp. 1354–1357, 2010.

17. A. Brunner, R. R. Crittenden, A. R. Dzierba, J. Gunter, R. W. Gardner, C. Hamm, R. Lindenbusch, D. R. Rust, E. Scott, P. T. Smith, C. Steffen, T. Sulanke, and S. Teige, A Cockcroft–Walton base for the FEU84-3 photomultiplier tube, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, 414: 466–476, 1998.
18. J. L. Wize, Microchannel plate detectors, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 162: 587, 1979.
19. Burle Industries, Inc., BURLE Long-Life. MCP Selection Guide, (www.Burle.com—Formerly Galileo), Vol. EP107/MAR05, 2005.
20. Del-Mar-Ventures, Microchannel plates and microchannel plate detectors, http://www.sciner.com/MCP/ (retrieved March 2011).
21. Becker and Hickl-GmBH, The HPM-100-40 hybrid detector application note, http://www.becker-hickl.de/pdf/hpm-appnote03.pdf (retrieved March 2011).
22. A. Fukasawa, J. Haba, A. Kageyama, H. Nakazawa, and M. Suyama, High speed HPD for photon counting, *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, N05-1: 43, 2006.
23. R. A. La Rue, K. A. Costello, C. A. Davis, J. P. Edgecumbe, and V. W. Aebi, Photon counting III–V hybrid photomultipliers using transmission mode photocathodes, *IEEE Trans. Electron Devices*, 44: 672–678.
24. A. E. Becquerel, Recherches sur les effets de la radiation chimique de la lumiere solair au moyen des courants electriques, *Comptes Rendus de L'Academie des Sciences*, 9: 145–149, 1839.
25. W. Smith, Effect of light on selenium during the passage of an electric current, *Nature*, 7: 303, 1873.
26. S. M. Sze, *Physics of Semiconductors*, 2 edn. New York: John Wiley & Sons, 1981.
27. R. J. McIntyre, Multiplication noise in uniform avalanche diodes, *IEEE Trans. Electron Devices*, 13: 164–168, 1966.
28. R. J. McIntyre, The distribution of gains in uniformly multiplying avalanche photodiodes: Theory, *IEEE Trans. Electron Devices*, ED-19: 702–713, 1972.
29. S. Barber, Photon counting with avalanche photodiodes, *Electr. Eng.*, 56: 63, 1984.
30. R. G. W. Brown, R. Jones, J. G. Rarity, and K. D. Ridley, Characterization of silicon avalanche photodiodes for photon correlation measurements. 2: Active quenching, *Appl. Opt.*, 26: 2383, 1987.
31. R. G. W. Brown, K. D. Ridley, and J. G. Rarity, Characterization of silicon avalanche photodiodes for photon correlation measurements. 1: Passive quenching, *Appl. Opt.*, 25: 4122, 1986.
32. M. Ghioni and G. Ripamonti, Improving the performance of commercially available Geiger-mode avalanche photodiodes, *Rev. Sci. Instrum.*, 62: 163, 1991.
33. G. C. Huth, Large area avalanche photodiodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-13: 36, 1966.
34. G. C. Huth, Recent results obtained with high field, internally amplifying semiconductor radiation detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 13: 36–42, 1966.
35. G. Reiff, M. R. Squillante, H. B. Serreze, G. Entine, and G. C. Huth, Large area silicon avalanche photodiodes: Photomultiplier tube alternate, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 16: 131, 1982.
36. M. R. Squillante, G. Reiff, and G. Entine, Recent advances in larger area avalanche photodiodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-32: 563, 1985.
37. R. Farrell, K. Vanderpuye, L. Cirignano, M. R. Squillante, and G. Entine, Radiation detection performance of very high gain avalanche photodiodes, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 352: 176–179, 1994.
38. G. Entine, G. Reiff, M. Squillante, H. B. Serreze, S. Lis, and G. Huth, Scintillation detectors using large area silicon avalanche photodiodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 30: 431–435, 1983.
39. R. Farrell, F. Olschner, E. Frederick, L. McConchie, K. Vanderpuye, M. R. Squillante, and G. Entine, Large area silicon avalanche photodiodes for scintillation detectors, *Nucl.*

Instrum. Methods Phys. Res. A, A288: 137–139, 1990.

40. N. Z. Hakim, B. E. A. Saleh, and M. C. Teich, Generalized excess noise factor for avalanche photodiodes of arbitrary structure, *IEEE Trans. Electron Devices*, 37: 599, 1990.
41. J. C. Campbell, S. Demiguel, F. Ma, A. Beck, X. Guo, S. Wang, X. Zheng, X. Li, J. D. Beck, M. A. Kinch, A. Huntington, L. A. Coldren, J. Decobert, and N. Tscherptner, Recent advances in avalanche photodiodes, *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 10: 777–787, 2004.
42. X. G. Zheng, X. Sun, S. Wang, P. Yuan, G. S. Kinsey, J. A. L. Holmes, B. G. Streetman, and J. C. Campbell, Multiplication noise of AlxGa1ÀxAs avalanche photodiodes with high Al concentration and thin multiplication region, *Appl. Phys. Lett.*, 78: 3833–3835, 2001.
43. M. Mcclish, R. Farrell, K. Vanderpuye, and K. S. Shah, A reexamination of deep diffused silicon avalanche photodiode gain and quantum efficiency, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53: 3049–3054, 2006.
44. Advanced-Photonix, Noise characteristics of advanced photonix avalanche photodiodes, in *Application Notes: API/NOIS/1291/B*, Camarillo, CA, 1991.
45. R. J. McIntyre, On the avalanche initiation probability of avalanche diodes above the breakdown voltage, *IEEE Trans. Electron Devices*, ED20: 637–641, 1973.
46. R. J. McIntyre, Recent developments in silicon avalanche photodiodes, *Measurement*, 3: 146–152, 1985.
47. S. Cova, A. Longoni, and A. Andreoni, Towards picosecond resolution with single-photon avalanche diodes, *Rev. Sci. Instrum.*, 52: 408–412, 1981.
48. S. Cova, M. Ghioni, A. Lacaita, C. Samori, and F. Zappa, Avalanche photodiodes and quenching circuits for single-photon detection, *Appl. Opt.*, 35: 1956, 1996.
49. S. Vasile, J. S. Gordon, R. Farrell, and M. R. Squillante, Fast avalanche photodiode detectors for the superconducting super collider, in *Semiconductors for Room-Temperature Radiation Detector Applications Symposium*, San Francisco, CA, pp. 537–542, 1993.
50. S. Vasile, P. Gothoskar, D. Sdrulla, and R. Farrell, Photon detection with high gain avalanche photodiode arrays, *IEEE Trans. on Nucl. Sci.*, 45: 720–723, June 1998.
51. J. F. Christian, G. Svolos, A. I. Kogan, F. L. Augustine, M. R. Squillante, and G. Entine, Characterization and modeling of APD pixels made with CMOS technology, in *Nano Materials for Defense Applications*, Maui, HI, 2004.
52. P. Buzhan, B. Dolgoshein, A. Ilyin, V. Kantserov, V. Kaplin, A. Karakash, A. Pleshko, E. Popova, S. Smirnov, Y. Volkov, L. Filatov, S. Klemin, and F. Kayumov, The advanced study of silicon photomultiplier, in *Proceedings of the 7th International Conference on Advanced Technology and Particle Physics (ICATPP-7)*, Como, Italy, pp. 717–728, 2002.
53. P. Buzhan, B. Dolgoshein, L. Filatov, A. Ilyin, V. Kantzerov, V. Kaplin, A. Karakash, F. Kayumov, S. Klemin, E. Popova, and S. Smirnov, Silicon photomultiplier and its possible applications, in *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 504: 48–52, 2003.
54. C. J. Stapels, W. G. Lawrence, J. Christian, M. R. Squillante, G. Entine, F. L. Augustine, P. Dokhale, and M. McClish, Solid-state photomultiplier in CMOS technology for gamma-ray detection and imaging applications, in *Nuclear Science Symposium Conference Record*, Fajardo, Puerto Rico, Vol. 5, pp. 2775–2779, 2005.
55. D. Phelan, C. Jackson, R. Redfern, A. P. Morrison, and A. Mathewson, Geiger mode avalanche photodiodes for microarray systems, *Proc. SPIE—Int. Soc. Opt. Eng.*, 4626: 89–97, 2002.
56. A. G. Rochas, M. Gani, B. Furrer, P. A. Besse, R. S. Popovic, G. Ribordy, and N. Gisin, Single photon detector fabricated in a complementary metal–oxide–semiconductor high-voltage technology, *Rev. Sci. Instrum.*, 74: 6263–6270, 2003.
57. F. L. Augustine, J. F. Christian, W. G. Lawrence, and C. Stapels, Single photon detec-

tion using Geiger mode CMOS avalanche photodiodes, in *Proceedings of the SPIE International Society for Optical Engineering*, Vol. 6013, Bellingham, WA, 2005.

58. C. Stapels, W. G. Lawrence, M. R. Squillante, G. Entine, F. L. Augustine, and J. Christian, The solid-state photomultiplier for an improved gamma-ray detector, in *IEEE Conference on Technologies for Homeland Security (1105)*, April 26–28, Boston, MA, 2005.
59. W. G. Oldham, R. R. Samuelson, and P. Antognetti, Triggering phenomena in avalanche diodes, *IEEE Trans. Electron Devices*, 19: 1056–1060, 1972.
60. A. L. Lacaita, F. Zappa, S. Bigliardi, and M. Manfredi, On the bremsstrahlung origin of hot-carrier-induced photons in silicon devices, *IEEE Trans. Electron Devices*, 40: 577–582, 1993.
61. A. Lacaita, S. Cova, A. Spinelli, and F. Zappa, Photon-assisted avalanche spreading in reach-through photodiodes, *Appl. Phys. Lett.*, 62: 606–608, 1993.
62. R. Mirzoyan, Low-light level sensor applications and needs, in *Light 07*, Ringberg, Germany, 2007.
63. K. F. Johnson, Extending the dynamic range of silicon photomultipliers without increasing pixel count, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, 621: 387–389, 2010.
64. S. M. Ignatov, D. A. Maneuski, V. N. Potapov, and V. M. Chirkin, A scintillation g-ray detector based on a solid-state photomultiplier, *Instrum. Exp. Tech.*, 50: 51, 2007.
65. J. F. Christian, C. J. Stapels, E. B. Johnson, M. McClish, P. Dokhale, K. S. Shah, S. Mukhopadhyay, E. Chapman, and F. L. Augustine, Advances in CMOS solid-state photomultipliers for scintillation detector applications, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, 624: 449–458, 2010.
66. M. Ghioni, S. Cova, F. Zappa, and C. Samori, Compact active quenching circuit for fast photon counting with avalanche photodiodes, *Rev. Sci. Instrum.*, 67: 3440, 1996.
67. C. J. Stapels, W. G. Lawrence, F. L. Augustine, and J. F. Christian, Characterization of a CMOS Geiger photodiode pixel, *IEEE Trans. Electron Devices*, 53: 631–635, 2006.
68. C. J. Stapels, M. R. Squillante, W. G. Lawrence, F. L. Augustine, and J. F. Christian, Direct photon-counting scintillation detector readout using an SSPM, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 579: 87–90, 2007.
69. Y. Du and F. Retiere, After-pulsing and cross-talk in multi-pixel photon counters, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, 596: 396–401, 2008.
70. E. B. Johnson, C. J. Stapels, X.-J. Chen, C. Whitney, E. C. Chapman, G. Alberghini, F. L. Augustine, and J. F. Christian, CMOS solid-state photomultipliers for ultra-low light levels, in *SPIE 2011 Devense: Security + Sensing*, Orlando, FL, 2011.
71. N. J. Cherepy, S. A. Payne, S. J. Asztalos, G. Hull, J. D. Kuntz, T. Niedermayr, S. Pimputkar, J. J. Roberts, R. D. Sanner, T. M. Tillotson, E. v. Loef, C. M. Wilson, K. S. Shah, U. N. Roy, R. Hawrami, A. Burger, L. A. Boatner, W. S. Choong, and W. W. Moses, Scintillators with potential to supersede lanthanum bromide, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56: 873, 2009.
72. K. S. Shah, Advances in scintillation and related technologies, in *Presented to DOE NA-22 Program Managers*, Washington, DC, March 18, 2010.
73. E. D. Bourret-Courchesne, G. Bizarri, S. M. Hanrahan, G. Gundiah, Z. Yan, and S. E. Derenzo, BaBrI:Eu^{2+}, a new bright scintillator, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, 613: 95–97, 2010.
74. J. Glodo, W. M. Higgins, E. V. D. v. Loef, and K. S. Shah, GdI_3:Ce—A new gamma and neutron scintillator, in *2006 IEEE NSS/MIC/RTSD*, San Diego, CA, pp. 1574–1577, 2006.
75. K. S. Shah, *New Scintillation Detectors for PET*. Delft, the Netherlands: Delft University of Technology, 2010.
76. E. V. van Loef, J. Glodo, U. Shirwadkar, N. Zaitseva, and K. S. Shah, Novel organic scintillators for neutron detection, *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 1007–1009, 2010 (in press).

77. E. V. van Loef, J. Glodo, U. Shirwadkar, N. Zaitseva, and K. S. Shah, Solution growth and scintillation properties of novel organic neutron detectors, *Nucl. Instrum. Methods A*, 652: 424–426, 2011.
78. P. Schotanus, P. Dorenbos, and V. D. Ryzhikov, Detection of Cds(Te) and ZnSe(Te) scintillation light with silicon photodiodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 39: 546, 1992.
79. V. V. Nagarkar, B. Singh, V. B. Gaysinskiy, S. R. Miller, V. Gelfandbein, H. Bhandari, and M. R. Squillante, Novel synthesis of large area ZnTe:O films for high resolution imaging applications, in *SPIE Medical Imaging Conference*, Orlando, FL, 2011.
80. Y. D. Porter-Chapman, E. D. Bourret-Courchesne, G. A. Bizarri, M. J. Weber, and S. E. Derenzo, Scintillation and luminescence properties of undoped and cerium-doped $LiGdCl_4$ and $NaGdCl_4$, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56: 881–886, 2009.
81. F. Olschner, Cremat CSP Application Notes, in (www.cremat.com/CSP_app_notes.htm). Watertown, MA, 2011.
82. Amptek, AE250 Application Notes, in AN250-2, Rev. 3 (http://www.amptek.com/pdf/a250app.pdf). Bedford, MA, 2011.
83. J. B. Birks, Energy transfer in organic phosphors, *Phys. Rev.*, 94: 1567–1573, 1954.
84. J. B. Birks, J. E. Geake, and M. D. Lumb, The emission spectra of organic liquid scintillators, *Br. J. Appl. Phys.*, 14: 141, 1963.
85. E. R. Benton and E. V. Benton, Space radiation dosimetry in low-earth orbit and beyond, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B*, 184: 255–294, 2001.
86. E. R. Benton, *Space Radiation Dosimetry: Lessons Learned and Recommendations*, E. Johnson, Ed. Stillwater, OK: Eril Research and Oklahoma State University, 2006.
87. H. H. Barrett and W. C. J. Hunter, Detectors for small-animal SPECT I, in *Small-Animal SPECT Imaging*, M. A. Kupinski and H. H. Barrett, Eds. New York: Springer, pp. 9–48, 2005.
88. C. J. Stapels, F. L. Augustine, M. R. Squillante, and J. F. Christian, Characterization of CMOS solid-state photomultiplier for a digital radiation rate meter, in *IEEE 2006 Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2: 918–922, 2006, San Diego, CA.
89. C. J. Stapels, E. B. Johnson, R. Sia, P. Barton, D. C. Wehe, M. R. Squillante, and J. F. Christian, Digital scintillation-based dosimeter-on-a-chip, in *Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1976–1981, 2007.
90. C. J. Stapels, E. B. Johnson, R. Sia, F. L. Augustine, and J. F. Christian, Integrated signal processing of CMOS Geiger photodiode arrays, in *IEEE NSS*, Honolulu, HI, pp. 4586–4590, 2007.
91. C. J. Stapels, E. B. Johnson, S. Mukhopadhyay, P. S. Linsay, E. C. Chapman, and J. F. Christian, Solid state photomultipliers and Geiger photodiodes with integrated readout and signal processing, in *SPIE Silicon Photonics IV*, San Jose, CA, pp. 72200H-72200H-5, 2009.
92. C. Stapels, W. G. Lawrence, M. R. Squillante, G. Entine, F. L. Augustine, and J. Christian, CMOS-based, position-sensitive solid-state photomultiplier, in *IEEE NSS/MIC*, Oct. 26–29, San Juan, Puerto Rico, NM, 2005.
93. M. McClish, P. Dokhale, J. Christian, C. Stapels, E. Johnson, R. Robertson, and K. S. Shah, Performance measurements of CMOS position sensitive solid-state photomultipliers, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 57: 2280–2286, 2010.
94. P. Dokhale, C. Stapels, J. Christian, Y. Yang, S. Cherry, W. Moses, and K. Shah, Performance measurements of a SSPM-LYSO-SSPM detector module for small animal positron emission tomography, in *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE*, Orlando, FL, pp. 2809–2812, 2010.
95. T. Frach, C. Degenhardt, B. Zwaans, R. de Gruyter, A. Schmitz, and R. Ballizany, Arrays of digital silicon photomultipliers—Intrinsic performance and application scintillator readout, *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 1954–1956, 2010 (in press).
96. J. Zhang, A. M. K. Foundray, P. D. Olcott, and C. S. Levin, Performance characterization of a novel thin position-sensitive avalanche photodiode-based detector for high

resolution PET, *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 5: 2478–2482, 2005.

97. M. Janecek, J.-P. Walder, P. J. McVittie, B. Zheng, H. v. d. Lippe, M. McClish, P. Dokhale, C. J. Stapels, J. F. Christian, K. S. Shah, and W. W. Moses, A high-speed multi-channel readout for SSPM arrays, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, (submitted), 2011.

第 14 章　高分辨率碲化镉探测器及其在伽马射线成像中的应用

Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Shin-nosuke Ishikawa, Goro Sato 和 Shin'ichiro Takeda　著

曹端喜　王平　译

14.1　引言

长期以来，人们致力于发展具有高原子数和宽带间隙的室温半导体。这些材料不仅适用于医学和工业成像系统，而且在高能天文学和粒子天文物理学用的探测器方面有很大的应用价值。碲化镉（CdTe）和碲锌镉（CdZnTe）（CZT）因其高密度、高原子数和宽带间隙，在用伽马射线探测的一系列半导体探测器中占据重要地位。由于它们间隙能量大（$E_{gap}=1.44\mathrm{eV}$），我们可以在室温条件下操作这些探测器[1-4]。

相比于碘化钠（NaI）和碘化铯（CsI），CdTe 和 CdZnTe 的高吸收效率是一个非常诱人的特性。如图 14-1 所示，这些材料在 300keV 以上时主要进行光电吸收过程，而对于硅来说这个值在 60keV 以上。因此，当伽马射线能量超过

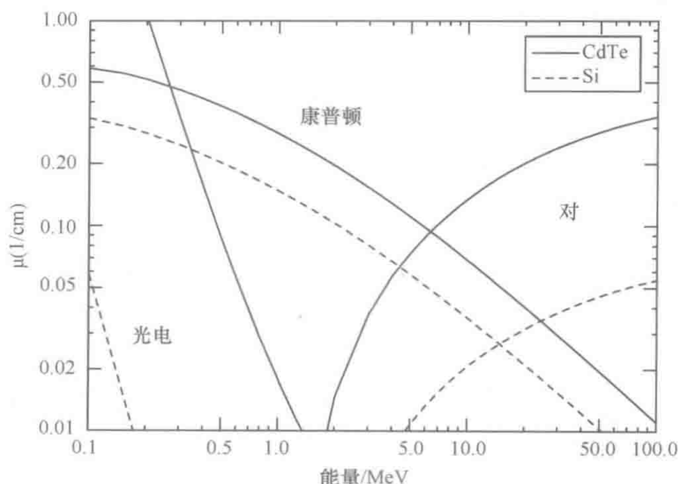


图 14-1　CdTe 和 Si 的线性衰减系数随光子能量的变化曲线。光子强度可表示为 $I=I_0\exp(-\mu x)$，其中 x 表示路径长度（cm）

几百千电子伏特时，碲化镉和碲锌镉有望更加有效。尽管长期以来人们致力于改进其分辨率，但是具有能量分辨率高于几千电子伏特的高分辨率碲化镉和碲锌镉探测器最近才得以实现。在 20 世纪 90 年代，人们发明了利用移动加热器方法（THM）[5]生产高品质单晶碲化镉以及利用高压布里奇曼法（HPB）[6-8]生产高品质单晶碲锌镉的技术。这显著地改变了高分辨率室温探测器。除了晶体方面取得的进展，多种电极结构技术也被提出和开发出来克服设备中载流子的传输问题，在这一章节中我们将进行阐述。

利用碲化镉和碲锌镉检测能量超过几百千电子伏特的伽马射线时，为获得几千电子伏特的分辨率，我们必须有效地消除低能量区的响应，为此其所需的偏置电压就必须高于几百伏特，尽管厚度只有几毫米。如果偏置电压不够高，探测电极上只能产生微弱的信号。探测电极上检测到的脉冲强度取决于能量交互的深度。这部分的依赖关系就产生了伽马射线峰向低能量区的拖尾。增加碲化镉或碲锌镉探测器的厚度来改善探测高能伽马射线的效率使得不能完整地接收射线激发出的电荷，而且低能区的响应会更加显著。在某种程度上，探测器中的非活性区域随着厚度的增加而增加，特别是在靠近阳极的区域。

随着高压布里奇曼法生产碲锌镉的出现，基于单电荷检测概念的新想法被提出[14-17]。这些想法包括单载波技术在半导体中的应用，该半导体对某一类载体（典型为空穴）有着低 $\mu\tau$ 值（迁移率-生命周期乘积）。该方法试图通过改变探测器的电荷感应特性来提高电荷感性效率（CIE）[3]。另一种改善碲化镉光谱特性的方法是在 P 型碲化镉晶片的 Te 面上形成势垒电极作为阳极[18-20]。电极和碲化镉间的高肖特基势垒使得探测器操作起来像一个二极管（碲化镉二极管）。碲化镉二极管漏电流的显著下降使得我们可以采用高偏置电压来提高电荷感应效率，而不会降低能量分辨率。

在这里，我们来回顾一下高分辨率碲化镉探测器以及它们在伽马射线成像应用中取得的成果。近期碲化镉和碲锌镉探测器方面取得的进展已经由 Takahashi 和 Watanabe[2]、Luke 和 Amman[3]等人相继发表。碲化镉和碲锌镉的材料特性已经由 Owens 和 Peacock[4]介绍，同时他们还介绍了几种其他的可用于射线探测器的复合半导体材料。本章参考文献［21-24］介绍了复合半导体材料在核医学中的应用。碲化镉和碲锌镉被用于探测卫星搭载的仪器，Limousin[25]和 Sato[26]分别以 IBIS 仪器和 BAT 仪器为例对它们的性能进行了描述。未来，世界上第六个 X 射线卫星[26]将于 2014 年在日本发射。基于碲化镉二极管探测器开发了高能 X 射线成像仪[28]以及低能伽马射线探测器[29]，随后将进行介绍。

14.2　高分辨率碲化镉探测器

合成具有优越电传递特性的大的单晶体碲化镉技术已经由 THM[5]提出。经过

小心的热处理以及为电极选取合适的晶体取向，碲化镉晶片同时对电子（$\mu_e\tau_e$ = $1-2\times10^{-3}cm^2/V$）和空穴（$\mu_h\tau_h=1\times10^{-4}\ cm^2/V$）表现出了优良的电传导特性。利用氯化物来补偿本征缺陷可以得到大约 $1\times10^9\Omega\cdot cm$ 的电阻率。除此之外，该探测器摆脱了传统电极结构中与铂形成的欧姆接触带来的影响[5,30]。晶片统一的电传导特性不仅对于制造大型的条形或者像素探测器，同时对于利用独立的探测器组建大型的伽马相机具有非常重要的意义。具有高一致性直径为 100mm 的单晶体 THM-CdTe 已经投入市场。

采用肖特基连接，结合 Acrorad 生产的高质量 THM-CdTe，可以显著改善 CdTe 的能量分辨率[18-20]。由于 AcroRad 生产的 CdTe 具有 P 型电阻率，具有低逸出功的金属，比如铟，可以用来合成肖特基势垒。另外，漏极电流可以有效地抑制铟（阳极）/碲化镉/铂（阴极）结构的反向偏置。因此，面积为 2mm×2mm，厚度为 0.5mm 的探测器，在偏置电压为 400V、温度为 20℃时，其漏电流大约为 0.5nA。在如此高的偏置电压下，厚度为 0.5～1mm 的碲化镉二极管具有很好的活性，即使是在靠近阳极表面产生的空穴也可以完全被检测到。对探测器进行降温处理，可以进一步提高能量分辨率。

理论上碲化镉的能量分辨率可以通过电子空穴对的数目和 Fano 系数（F）[1]计算出来。在 $\varepsilon=4.5eV$，$F=0.15$ 时，忽略电子噪声，理论上的能量分辨率在 10keV 检测范围内为 200eV，在 100keV 监测范围内为 610eV，在 600keV 检测范围内为 1.5keV[30]。如图 14-2a 所示，安装在 Amptek 公司[31]生产的电子产品中，面积为 3mm×3mm，厚度为 1mm 的碲化镉二极管在工作温度为 -40℃，检测能量为

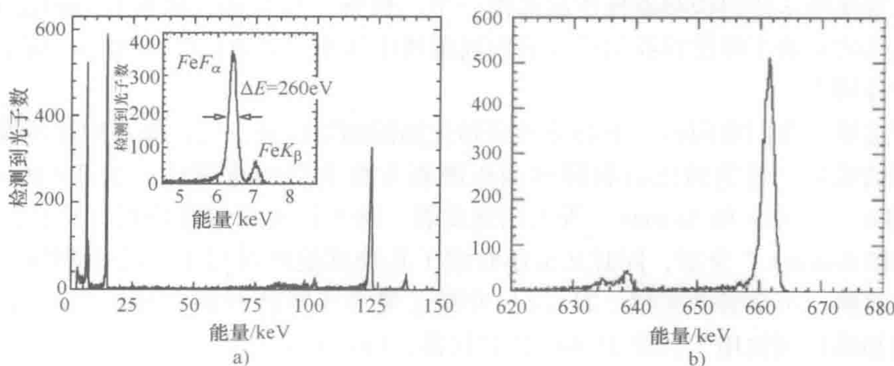


图 14-2　a）CdTe 二极管获得的^{57}Co 光谱。偏置电压为 800V。探测器体积为 1mm×3mm×3mm，操作温度为 -40℃。在检测能量为 6.4keV 的射线时能量分辨率为 0.26keV（来源于 Takahashi. T. et al.，Nucl. Instrum. Methods A，541，332，2005）。b）CdTe 二极管获得的^{137}Cs 高于 620keV 的高能光谱，二极管的面积为 2mm×2mm、厚度为 0.5mm。偏置电压为 1400V，工作温度为 -40°，在检测能量为 620keV 射线时能量分辨率为 2.1keV（来源于 Takahashi，T. et al.，IEEE Trans. Nucl. Sci.，48，287，2001）

6.4keV 的射线时，能量分辨率为 260eV。从图 14-2b 中可以看到，面积为 2mm × 2mm，厚度为 0.5mm 的碲化镉二极管在偏置电压为 1400V[30] 的条件下，在检测能量为 662keV 的射线时，能量分辨率为 2.1keV（0.3%）。同时低能量区的响应得到减小。测量中，电信号首先经过 CP-5102 电荷灵敏前置放大，接着由 ORTEC 571 进行放大。除去电子噪声的影响，厚度为 0.5～1mm 的碲化镉二极管的能量分辨率几乎和预测（ε =4.5eV，F =0.15）的一样，意味着在 10～700keV 的能量范围中，其分辨率几乎达到了理论极限值。

为了进一步减小肖特基型探测器的漏极电流，基于漏极电流和二极管长度（不是面积或体积）[35] 的比例关系，带有保护环电极的碲化镉二极管被提出并进行了测试。于是在阴极电极上引入了保护环结构。这种方法将漏电流减小了一个数量级，使得我们可以在室温条件下操作，并且保证了良好的性能。在温度为 20℃，偏置电压为 400V 时，面积为 2mm × 2mm，厚度为 0.5mm 的该型探测器的漏电流典型值为 10pA。

基于势垒电极的思路，铝成为最近出现的替代铟的另一种电极材料[36-38]。由于 Al/CdTe/Pt 结构的电极类似于肖特基电极，因此可以得到媲美于 In/CdTe/Pt 的低漏极电流和高能量分辨率。图 14-3 列出了 Al/CdTe/Pt 和 In/CdTe/Pt 结构电极的电流-电压特性[39]。如图中所示，相比于铟，铝提供的较小的势垒厚度导致了较大的漏电流。然而，铝电极相比于铟电极的优点在于它可以分割成多个像素或者条

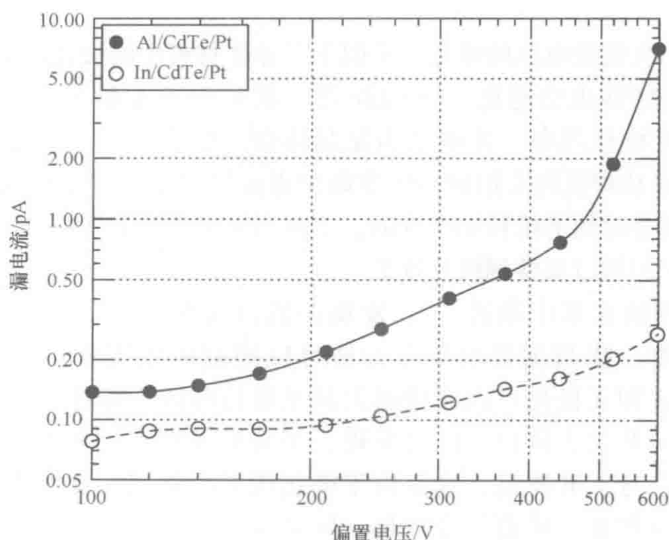


图 14-3　ACRORAD 生产的结构分别为 In/CdTe/Pt 和 Al/CdTe/Pt 的 CdTe 二极管在 −20°时的 I-V 曲线。两种结构的探测器的面积均为 2mm × 2mm，厚度均为 0.5mm

状。因此，采用铝作为阳极，铂作为公共的阴极来制造电子收集型二极管像素探测器就成为了可能[38]。如图 14-4 所示，带有保护环电极的平面 Al/CdTe/Pt 探测器表现出和 In/CdTe/Pt 类似的光谱特性。

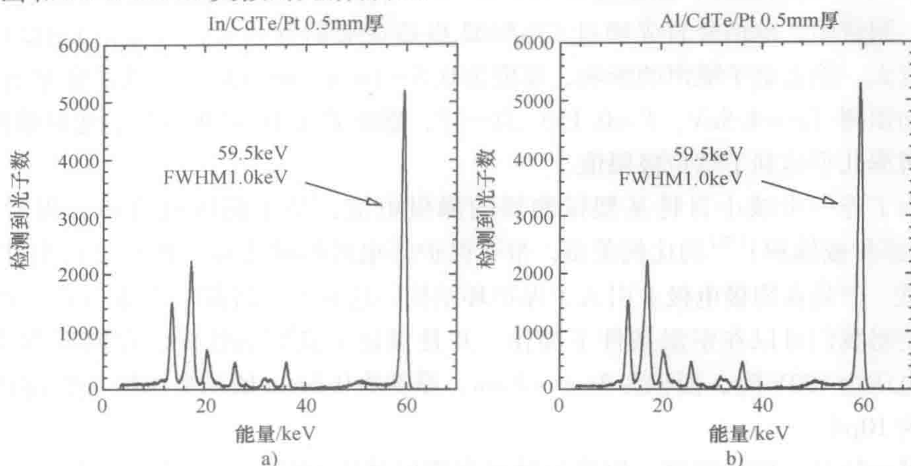


图 14-4 具有保护环的 a）In/CdTe/Pt 和 b）Al/CdTe/Pt 结构的 CdTe 探测器获得的^{241}Am 光谱

14.3 极化现象

随着长时间高偏置电压的曝光，类似于半导体材料中的极化现象，碲化镉二极管探测器的光谱特性也会退化。当 CdTe 第一次被用于 X 射线和伽马射线探测器时，就观察到了极化现象，并被认为是晶体杂质的影响[40-43]。实际上，目前由 THM 生产的阳极和阴极均为铂的高纯度碲化镉探测器不会发生极化现象，因此它的光谱是不会随着时间的推移而改变的。不过当采用肖特基连接时，在室温低偏置电压条件下，我们可以观察到极化现象。

如我们早期的文章中描述[30]，发现在低温条件（比如 -20℃）下通过减小探测器的厚度、提高偏置电压等方法可以抑制极化现象。在这些操作条件下，稳定的光谱和无极化可以保持两天甚至更长时间。碲化镉二极管可以通过偏置电压的循环开关去极化。同时发现，当 α 粒子照射阳极和阴极表面时，电子信号比空穴信号上升要慢，这是由于极化现象的作用。事实表明，负电荷会在探测器内逐渐积累，从而改变电场。同温度一样，极化现象被认为会影响接收器深层的电荷积累。

在 Malm 和 Martini[44] 的基础上，提出了一个数学模型，成功地重建了光谱随着时间的量变过程。为了简单化，在模型中我们假设碲化镉探测器中的深层接收器统一分布。模型中指定了电离（逃逸空穴）和复合（捕获空穴）过程。由于肖

特基连接的整流效果，当开启偏置电压后，空穴密度很小，空穴复合过程被抑制。因此，空间电荷开始积累并引起电场的改变。我们的计算涉及这些量和相应的 CIE，以及生成的光谱随时间的变化。如图 14-5 所示，电场几乎在同一个部位发生弯曲，此时 CIE 发生小的改变，但这个变化引起了极化早期阶段的峰宽化，紧接着 CIE 急剧减小导致阴极附近出现了在 0 点区域之后峰值的移位。漏极电流的增加可以通过肖特基势垒（阳极）的电场预测出来。这些特征参数和我们利用碲化镉二极管探测器观测的数据一致。在这里，我们可以得出结论，高的偏置电压或者薄的探测器材料带来的高电场可以减少电场的失真，从而减少极化的影响。已知逃逸时间和温度有着指数依赖关系，在低温条件下我们可以得到更长的逃逸时间，进而抑制极化现象。

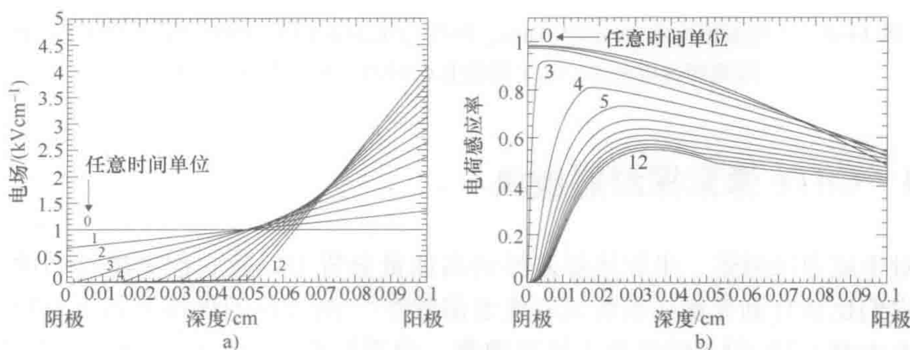


图 14-5　极化过程中电场随时间的变化仿真 a）和 CIE b）。
探测器厚度为 1mm，偏置电压为 100V

造成极化的深层接收器能量级的确定还是一个争议问题。Toyama 等人[45]测得了 Al/CdTe/Pt 探测器在极化过程中漏电流的增加。经过长时间在不同温度下的分析评估，确定能量级为 0.69eV。基于 Pockels 效应测量，Cola 和 Farrella[46]做了另外的研究。他们推导出 In/CdTe/Pt 探测器内部电场的变化，获得了一个类似的值 0.62eV。这些结果可以归因于已知的镉在中间带隙[47]的空缺。目前，我们测得了 Al/CdTe/Pt 和 In/CdTe/Pt 的光谱峰移位时间，即峰值点偏离原始峰值点 5% 的时间。如图 14-6 所示，相比于其他方法获得的结果，峰值移位时间受温度影响更大。已知峰移位时间和逃逸时间成正比，斜率对应的能量级为 1.1eV。另一团队对光谱做了评估[48,49]，结果和我们的一致。当用红外光照射碲化镉二极管时，我们观察到了光致极化现象，这是因为它们有相同的能量级[50]。

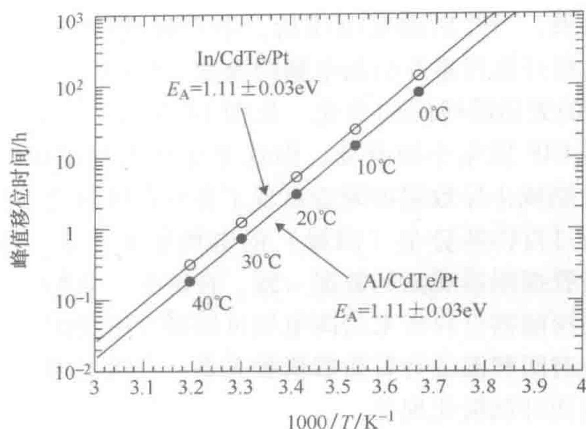


图 14-6 使用面积为 4.1mm×4.1mm、厚度为 0.5mm 的 In/CdTe/Pt 和 Al/CdTe/Pt 探测器峰得的 59.4keV 峰值移位时间。偏置电压为 100V

14.4 CdTe 像素探测器模块

对于成像探测器，半导体探测器的高能量分辨率以及它们紧凑排列的能力，使得它们比耦合到光敏二极管或者光电倍增管[51]的无机闪烁探测器更有吸引力。通过在大型 CdTe 设备的电极上排列像素，像素探测器的低电容和低漏电流可以提高能量分辨率。相反，系统需要处理多个通道，要求利用超低噪声模拟电路实现多通道 ASIC（基于特定应用的集成电路）。如果我们依赖于基于互补金属氧化物半导体的高密集 ASIC，1～2keV 的能量分辨率很难实现。而二维 ASIC 的最新进展促进了微间距像素探测器[52-54]的发展。作为碲化镉二极管探测器的一项应用，我们尝试用德国伯恩大学[55]和美国加州理工学院[56]研发的 ASIC 制造微间距碲化镉二极管成像探测器。除了阳极面像素点产生的信号外，根据阴极面上检测的信号可以获得伽马射线作用的深度。这个深度可以用来修正电子的路径长度和捕获点，这对于厚度超过 1cm 的探测器非常重要。He 等人在这方面进行了广泛的研究[57,58]。

面积大于几十平方厘米、能量分辨率为 1～2keV 的大型 CdTe 成像探测器有着诱人的应用价值。我们采用模块化的结构来构建大型的 CdTe 成像探测器[59]。图 14-7a 展示的是一个 CdTe 像素探测器模块，它由一个 8×8 的 CdTe 像素阵列、一块输出板，一个 64 通道的 ASIC（VA64TA）[60]组成。该设备面积为 13.35mm×13.35mm，厚度为 0.5mm。这是一套肖特基碲化镉二极管设备，采用铟作为阳极，铂作为阴极。铟阳极作为公共的电极，铂阴极被分割成 8×8 个像素。像素的大小为 1.35mm×1.35mm，像素电极的间距为 50μm。为了减小漏电流，宽为 1mm 的保护环电极被附在探测器的外缘。为了保证良好

的连接，在铂表面镀上了一层薄的金。

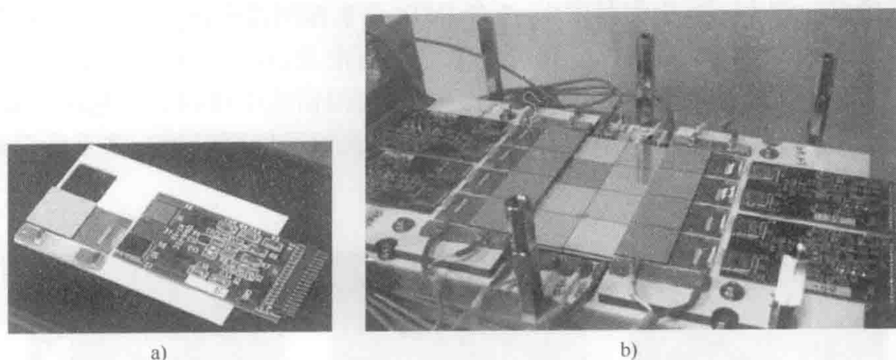


图 14-7　a）8×8 CdTe 像素探测器模块。探测器具有 8×8 个像素，每个像素大小为 1.4mm×1.4mm。探测器厚度为 0.5mm。b）由 16 个像素模块拼排在一个平板上而组成的大面积 CdTe 探测器

输出板的基板采用厚度为 300μm 的 96% 氧化铝陶瓷。输出板由焊盘、过孔和连接陶瓷基板的信号线组成。专门为 CdTe 探测器开发的螺柱凸块接合技术被用来连接每个像素点和输出板上的焊盘。螺柱采用金线制造，每个螺柱的顶部会印刷一层薄的金属铟。碲化镉设备的输出板通过焊线和 ASIC（VA64TA）连接[61]。

图 14-8 为利用 CdTe 探测器模块测得的^{241}Am 和^{57}Co 伽马射线光谱。光谱是在经过增益校正之后综合全部 64 个单独的像素信号得到的。偏置电压为 600V，操作温度为 5℃。在检测能量为 59.5keV 和 122keV 的射线时，能量分辨率分别为 1.2keV 和 1.5keV。

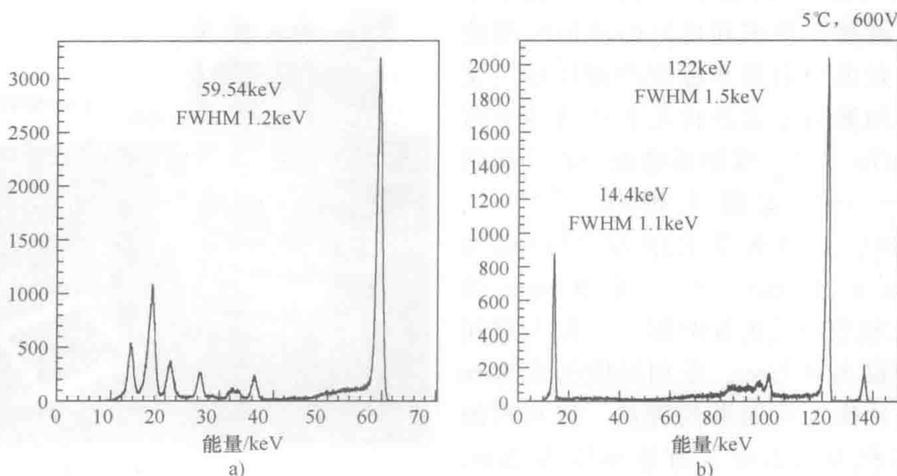


图 14-8　CdTe 像素探测器模块获得的^{241}Am a）和^{57}Co b）光谱。每个光谱由所有 64 个像素获得的光谱综合而成。偏置电压为 600V，操作温度为 5℃。在检测能量为 59.5keV 和 122keV 的射线时，能量分辨率分别为 1.2keV 和 1.5keV

CdTe 像素探测器模块搭建好之后，就可以通过排列这些模块来构建更大的 CdTe 成像仪。图 14-7b 中为利用 4×4 个 CdTe 像素探测器模块排成的一个成像仪。成像仪的面积为 5.4cm×5.4cm，工作起来和带有准直器的传统伽马相机类似。因为成像仪有着高能量分辨率（大约 1%），在获得的谱线中可以轻松地区分开不同的伽马射线。因此，使用不同的伽马射线，成像仪就可以同时进行多重示踪成像，如图 14-9 所示。

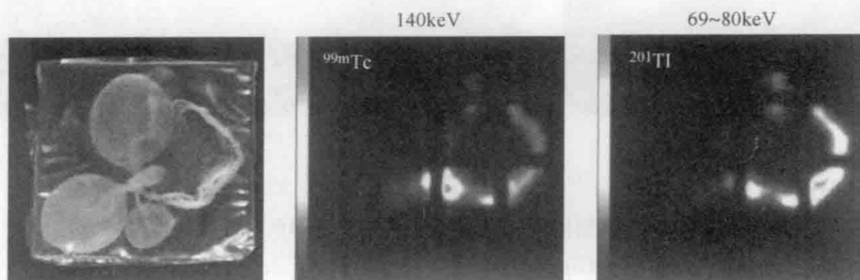


图 14-9 吸收不同放射性液体（^{99m}Tc 和^{201}TI）的烟叶的伽马成像。烟叶放置在带有钨准直器的大型 CdTe 探测器之上。图中可以明显地看出^{99m}Tc 和^{201}TI 分布的不同

14.5 层状结构 CdTe 探测器

为了使 CdTe 二极管能够检测兆电子伏特级别伽马射线，探测器的厚度必须超过 1cm。然而，这么厚的 CdTe 设备很难做到高能量分辨率和良好的峰值检测效率，这是因为电荷不能完全被接收。克服这一问题的方法是将几十个薄的全活性的 CdTe 二极管探测器叠在一起，然后作为一个探测器来操作[2,18,62-64]。图 14-10展示的就是采用 40 层面积为 21.5mm × 21.5mm、厚度为 0.5mm 的 CdTe 二极管叠成的探测器[63]。层与层间的间距仅为 0.7mm，采用厚度为 0.5mm 的陶瓷片作为探测器的壳体。探测器的整体体积为 9.2cm^3，有效厚度为 2cm，效率在 500keV 和 1MeV 时分别为 20% 和 7%。在层状探测器中，使用单独的模拟通道对每一层的信号进行独立处理。对峰值大于一个固定阈值的所有层的光谱

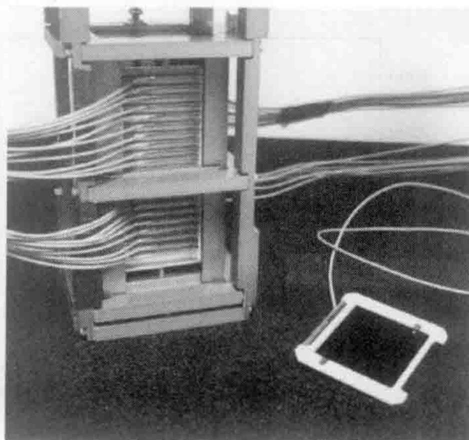


图 14-10 由 40 层 CdTe 探测器叠放在一起作为一层来使用的探测器（来源于 Watanabe, S. et al., Nucl. Instrum. Methods A, 505, 118, 2003）

进行综合，得到探测器的伽马射线光谱。采用这种方法，探测器的能量分辨率可以和单层探测器保持相同的水平。在^{60}Co 伽马射线[63]的频谱中，能量为 1.17MeV 和 1.33MeV 时，该层状探测器的能量分辨率为 1.6%~1.7%。

除了增加效率，这种具有独立输出的层状结构还可以获取射线穿透的深度信息。这些信息对于减少背景非常有用，因为低能量的伽马射线主要作用在较高的层上，因此这时我们可以忽略底层检测到的信号。另外，由于背景率和探测器的体积成正比，在低能量照射时，层状探测器前面几层检测到的信号比相同厚度的单片探测器具有更好的信噪比。

图 14-11 为一个 4 层的层状探测器，每层由 2×2 个 CdTe 像素模块组成[59]。使用^{133}Ba 辐射源对它的光谱特性进行了测量。图 14-12 分别为第一、二、三和四层测量到的光谱。从图中可以清晰地看到光电吸收峰值点。在低能量区域，第一层探测到了大多数伽马射线；在高能量区域，所有层检测到的峰值区域几乎一致。这就说明了层状探测器改善了对高能伽马射线的检测效率。如图 14-13 所示，在温度为 -20℃，偏置电压为 600V 的条件下，检测能量为 511keV 的伽马射线时能量分辨率为 0.9%。

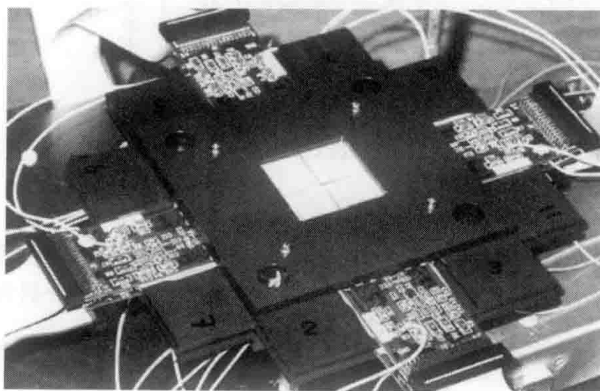


图 14-11　4 层 CdTe 叠放探测器实物照。每层由 2×2 个 CdTe 像素模块组成。层距为 2mm

层状探测器还可以用来测量伽马射线源的距离。当距离为 x 的辐射源各向同性地辐射单能伽马射线时，第 i 层检测到的光谱峰值数为

$$N_i = \exp(-\mu(i-1)t) \times \left(\frac{x}{x+(i-1)d}\right)^2 \tag{14-1}$$

式中，μ 为检测器材料的总光子截面；t 为每一层的厚度；d 为层与层的间距。

第一项对应上层对射线的吸收率，第二项被引入是因为辐射源到每一层的距离不同。根据第二项，每一层检测到的峰值数的比例会随着离辐射源的距离而改变。因此，只要测量到每一层计数的比例，就可以根据式（14-1）[63]计算出辐射源的距离。

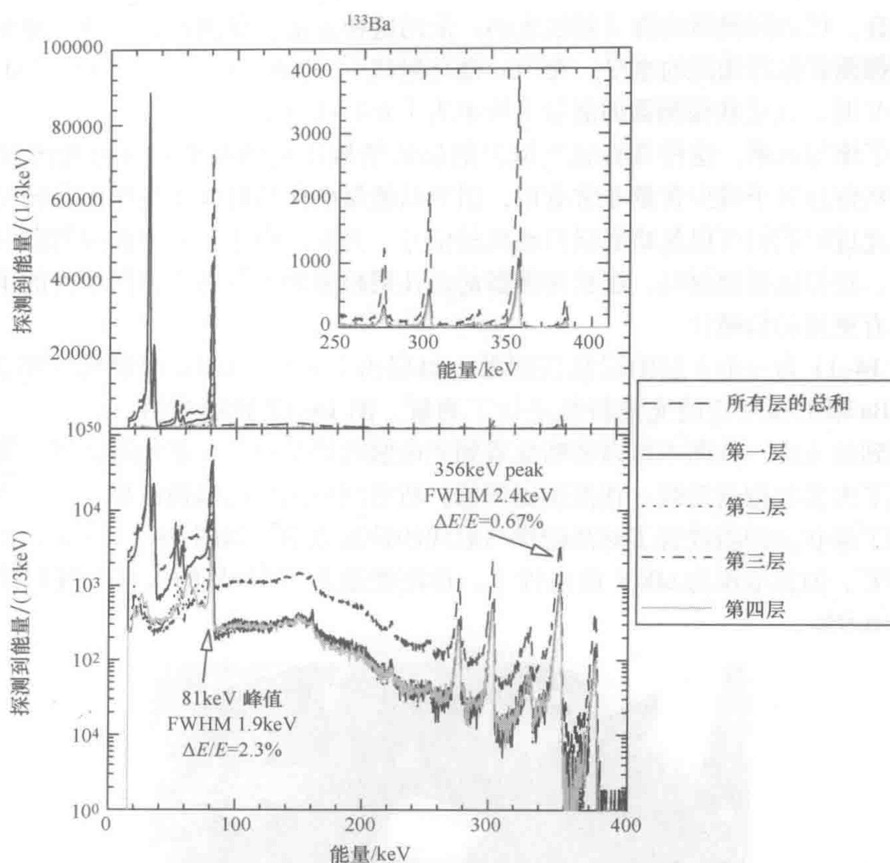


图 14-12 CdTe 叠放探测器获得的^{133}Ba 光谱。每一层的获得光谱和所有层获得的总光谱在图中以不同的曲线绘制。在射线能量为 81keV 和 356keV 时，能量分辨率分别为 1.9keV 和 2.4keV

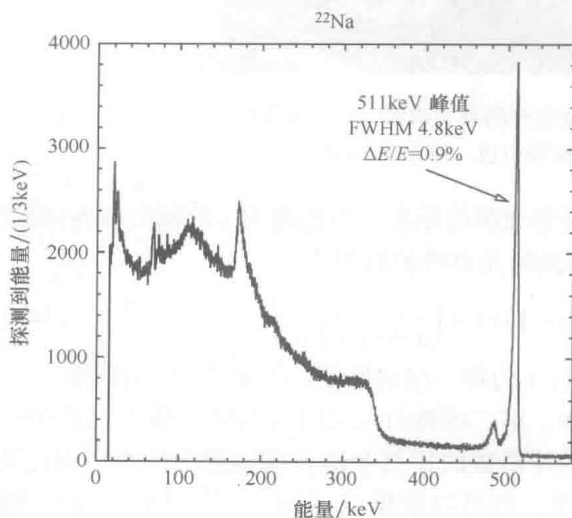


图 14-13 CdTe 叠放探测器获得的 511keV 伽马射线光谱，使用的放射性同位素为^{22}Na。对于峰值为 511keV 的伽马射线的能量分辨率为 4.8keV (0.9%)

14.6　CdTe 双面条形探测器

基于 CdTe 和 CdZnTe 设计的像素型电极被广泛用于成像设备。然而，考虑到尺寸超过 10cm^2、物理分辨率为几微米的大型图像传感器是伽马射线成像仪的下一个目标，像素探测器在电子设计中会非常耗时费力。对于一个 $N \times N$ 的像素探测器，它的输出通道为 N^2。为了减少输出通道的数目，提出了许多方法。这些方法包括共面网格[65]和正交条[66]。正交条几何形状的设计也被提出，其中非集成条带间的连接为电容性的而不是电导性的[67]。通过这些方法，一个 $N \times N$ 像素探测器仅需要 2N 个输出通道。

我们尝试在 CdTe 二极管探测器的铟金属面制造条状电极，尽管很多次得到的探测器性能较差，作为 Al/CdTe/Pt 电极技术[68]的拓展，我们最终成功研制出双面的条状探测器（DSD）。如 14.2 节中所述，铝作为 P 型 CdTe 的势垒电极构成的探测器表现出了低漏极电流，因此具有良好的能量分辨率。在 CdTe 二极管 DSD 中，探测器两面的正交条提供二维的位置信息。为了从这些条电极中提取信号，我们采用金螺柱凸块接合[30]铝和铂电极，而不是直接的焊线连接。我们研制了多个 CdTe 双面条形探测器，它们的条间距从 400 ~ 600μm 不等。

图 14-14 中为第一批原型机中的一个，它的尺寸为 2.6cm × 2.6cm，厚度为 500μm。在阳极和阴极面各有 64 个间距为 400μm 的探测条，它们将空间分割成 64 × 64 个像素点，而输出通道仅为 128 个。两个 32 通道的 ASIC（VA32TAs）被用来处理每一面的输出信号[68]。图 14-15 中为采用 CdTe DSD 获得的伽马射线图像。这些是采用不同同位素伽马射线（^{241}Am，60keV；^{133}Ba，81keV；^{57}Co，122keV）获得的黄铜螺母、黄铜垫圈和焊接线的阴影图像。可以清晰的观察到直径为 2mm 的螺母孔以及 0.6mm 的焊线。DSD 可以同时检测图像和光谱信息，能量分辨率在射线能量为 60keV 时为 2.6keV。

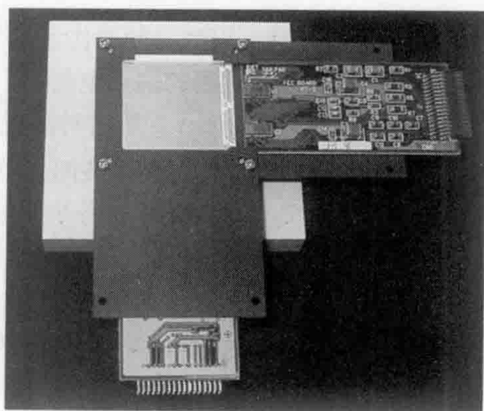


图 14-14　面积为 2.6cm × 2.6cm、厚度为 500μm 的 CdTe DSD。每一面由间距为 400μm 的 64 条条状探测器组成，使用两个 VA32TAs 读出数据

图 14-16 中为另一款原型机的光谱特性[68]，该原型机探测条更短，尺寸为 1.3cm × 1.3cm，厚度为 500μm。每个电极被分割成间距为 400μm 的 32 个条状，采用 64 通道的 ASIC（VA64TA2s）

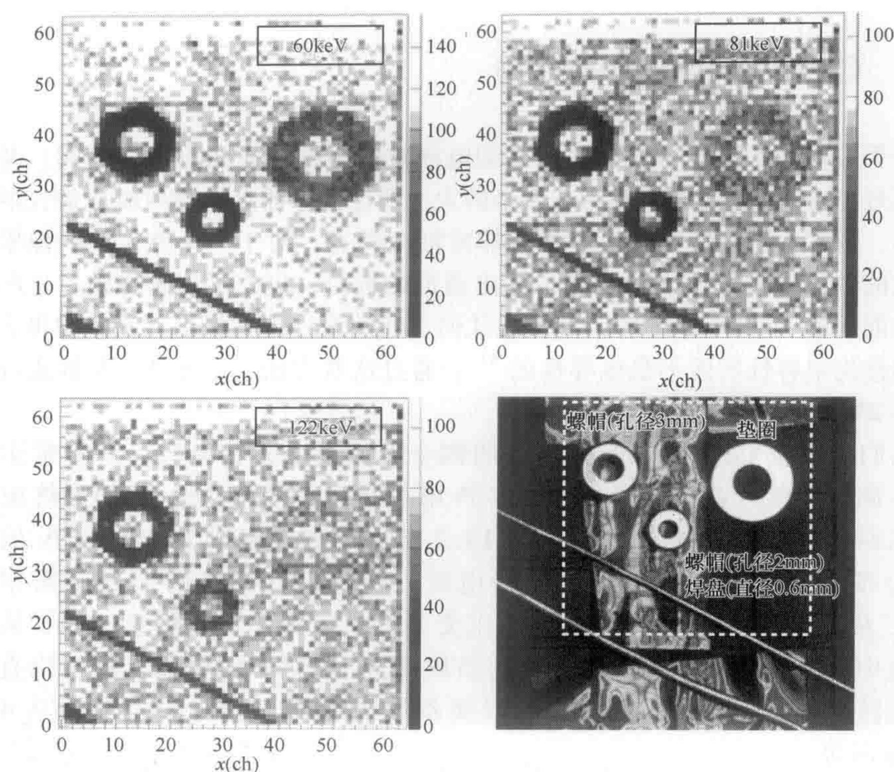


图 14-15 使用 CdTe DSD 原型机获得的阴影图片以及目标的照片。伽马射线的能量为 60keV（^{241}Am），81keV（^{133}Ba），以及 122keV（^{57}Co）。像素的大小对应于条间距，为 400μm

对输出信号进行处理。探测器的操作温度为 -20℃，偏置电压为 500V。阳极光谱从 32 个探测条中的 30 个检测的信号中获得，而阴极从所有 32 个探测条中获得光谱。两面的能量分辨率均为 1.8keV。通过对阳极和阴极探测条检测到的脉冲进行平均可以改善光谱特性。这可以抑制探测条间独立的噪声成分，抑制系数高达$\sqrt{2}$。从图 14-16b 中可以看出，均值处理将能量分辨率提高到 1.5keV。

在这一系列的原型机的基础上，研发了大型的 CdTe DSD，它被用于 ASTRO-H 卫星上的高能 X 射线成像仪。图 14-17a 为 CdTe DSD 的实物图。探测器的尺寸为 32mm×32mm，厚度为 0.75mm。阳极和阴极被分割成 128 个间距为 200μm 的条状结构。如图 14-17b 为利用该探测器获得的伽马射线阴影图像。可以观察到宽为 100μm 间距为 800μm 的钨裂缝，直径为 2mm 和 3mm 的孔。实验中用到的伽马射线能量为 60keV，由^{241}Am 同位素产生。实验温度为 -20℃，偏置电压为 250V。

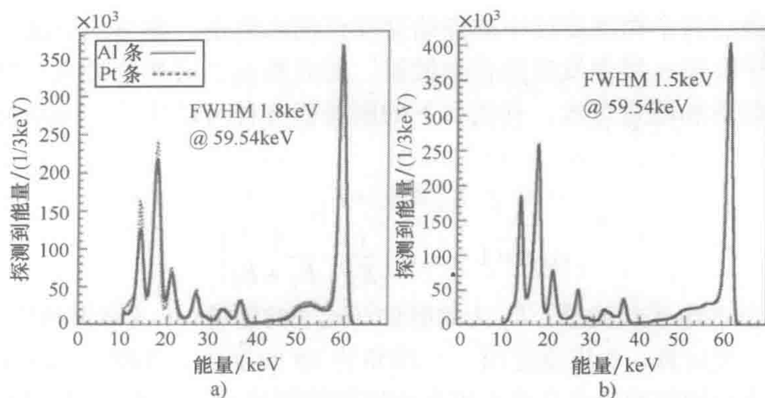


图 14-16　a）使用厚度为 0.5mm 的 CdTe DSD 获得的[241] Am 光谱。操作温度为 -20℃，偏置电压为 500V。阳极和阴极面的能量分辨率在射线能量为 60keV 时均为 1.8keV。b）通过对阳极和阴极的每个光子信号取均值，可以将能量分辨率提高为 1.5keV

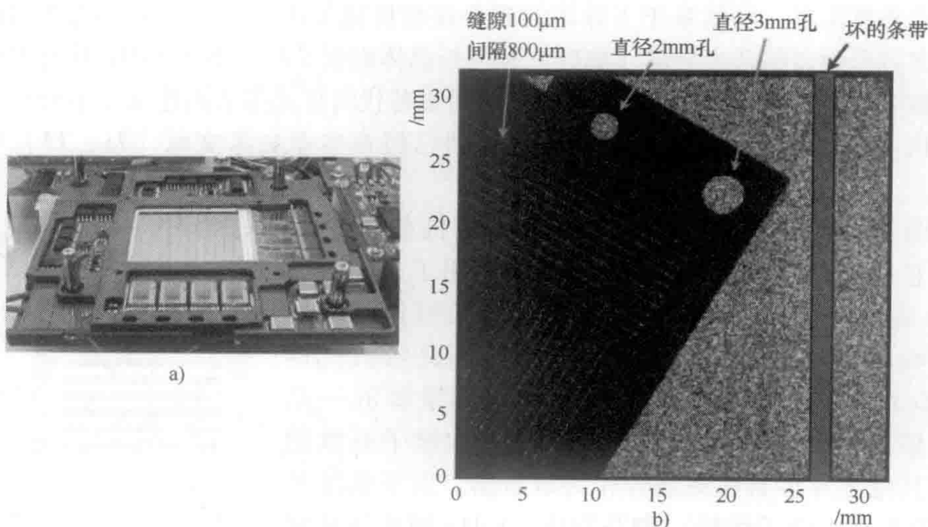


图 14-17　a）ASTRO-H 搭载的高能 X 射线成像仪研发的大型 CdTe DSD 实物图。b）该型 CdTe DSD 的成像性能

14.7　半导体康普顿相机

康普顿相机是基于探测器检测到的康普顿散射信息来重建伽马射线辐射源的分布。在几百 keV 到 10MeV 的能带中，康普顿散射扮演着主导角色。它是由于辐射光子和散射介质中电子的弹性碰撞引起的。在传统的康普顿相机中，作用

的伽马射线通过两个探测器层中的连续交互作用来确定。理想的情况是辐射源发射的伽马光子在第一层中发生康普顿散射，随后被第二层光电吸收。只要测量到两种交互的位置和能量存放，利用如下的康普顿方程可以计算出伽马射线的能量和方向：

$$E_{in} = E_1 + E_2 \tag{14-2}$$

$$\cos\theta = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_2} - \frac{1}{E_1 + E_2} \right) \tag{14-3}$$

式中，E_1 为反冲电子的能量；E_2 为散射伽马光子的能量；θ 为散射角度。

对于每一次运算，可以重建出一个椎角为 2θ 的椎体，辐射源就在椎体表面的某一处。康普顿相机的优点在于不用在相机前使用准直器就能复原辐射源的位置。如果可以测量出反冲电子的方向，康普顿椎体就可以缩小为椎体的一段，缩小的长度依赖于反冲电子测量的精确度。

康普顿成像仪需要半导体成像探测器。根据式（14-2）和式（14-3）可知，半导体的能量和位置分辨率可以提高康普顿相机的角度分辨率，进而提高灵敏度。从这个角度出发，多款基于半导体的康普顿相机被提出[69,70]。然而，这些相机中的大多数是通过结合半导体（如硅）和闪烁晶体而研发的。由于 CdTe 具有大的原子系数[48,52]和高密度（5.8g/cm^3），它有希望替代闪烁晶体来构建完全半导体康普顿相机。基于 HP-Ge 的半导体康普顿相机已经在本章参考文献［71，72］中被提出。

图 14-18 展示了 Si/CdTe 半导体相机的概念设计。它和传统半导体相机的区别在于使用了多层硅和 CdTe 成像探测器[73,74]。原理上每一层均可作为散射部和吸收部。结合低阻抗材料（硅）和高阻抗材料（CdTe）提高康普顿散射的比例。尤其重要的一点是，根据多普勒展宽效应[75]，具有更大原子系数的硅比其他半导体材料更适合作为散射器。对于低能量（低于几百千电子伏特）伽马射线，CdTe 的作用是测量散射光子经过光电吸收的能量。当能量更高、多普勒展宽效应的角度分辨率更小时，CdTe 层记录的康普顿效应可以用来提高检测效率[74]。为了使得康普顿相机覆盖宽能量带以及康普顿效应的宽散射角，探测器必须具有低能量阈值。

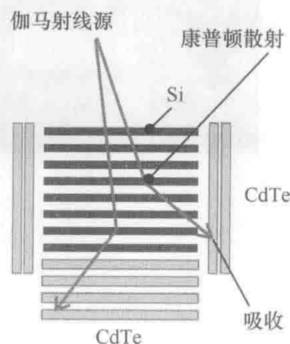


图 14-18 由多层薄的硅和 CdTe 成像探测器组成的半导体康普顿相机的概念设计

随着伽马射线的能量增长到兆电子伏特量级时，射线的检测变得更加困难。改善检测效率的一个有效的方法就是所谓的多重康普顿方法[69,74]，它利用了入射光子在探测器中经历多次康普顿散射的现象。利用多个薄层堆叠而成的 Si/CdTe 康普顿相机可以用来记录这些现象。相互作用的顺序是重建出入射

光子能量和方向所必需的，它可以通过能量守恒定律来确定。这种方法的另一个重点是光子不需要完全被吸收，要求光子至少经历 3 次康普顿散射，这就足够来求解联立方程组。

对基于高分辨率 CdTe 成像探测器、双面硅条状探测器和低噪声输出 ASIC[61,76-79] 的 CdTe 康普顿相机的成像和光谱性能进行了分析。图 14-19 为原型机的实物图，它由 4 层 DSSD 和叠放在其下面的 4 层 CdTe 像素探测器组成。它成功地对 60 ~ 662keV 的伽马射线进行了康普顿成像。如图 14-20a 所示，采用简单的反投影法，对于能量为 511keV 的点状伽马射线辐射源，它的康普顿成像角度分辨率大约为 2°。这个值和多普勒展宽效应造成的理论极限值一致。对于高阻抗材料，多普勒展宽效应会更加严重，当伽马射线在 CdTe 层中发生散射并在另一层中被吸收时会引起更大的角度分辨率，比如 10°[76]。图 14-20b 显示的为康普顿成像中背景减法的影响。如果我们选择康普顿圆锥和图中两点相交的情况，大多数低能量连续的伽马射线从频谱被消除。图 14-21 显示了康普顿相机对于外部信号源的成像能力。用液态放射性同位素 ^{131}I 浸泡纸靶，然后把它放置在伽马相机之上 3cm 的部位。类似于字母 C 的形状被正确地重建，3mm 的间隙也可以清晰地分辨出来。这里我们采用了一种去卷积的算法，它被称为列表模式最大似然、期望最大化方法[80]。

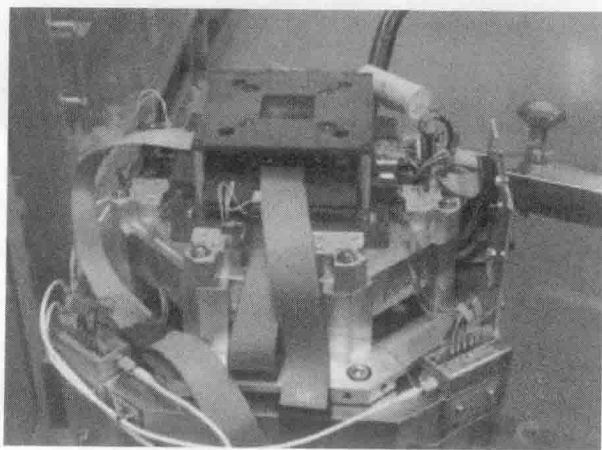


图 14-19 Si/CdTe 康普顿相机原型机的实物图。它由 4 层 DSSD 和叠放在其下面的 4 层 CdTe 像素探测器组成

好的能量分辨率使得我们可以准确地区分不同同位素辐射的射线，这也是我们在下一节中要讲到的多探头同时成像技术的关键。如图 14-20 所示，相机在检测能量为 511keV 的射线时能量分辨率为 1.5%。在能量谱中作频率区分，就可以对每

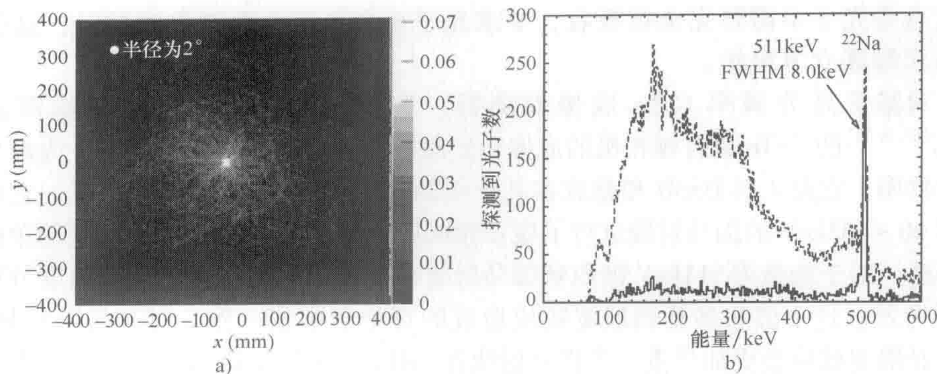


图 14-20 a）利用 Si/CdTe 康普顿相机重建的 511keV 伽马射线点源的图像。重建方法为采用简单的背景消除重建算法。b）康普顿成像方法中背景减法前后的光谱

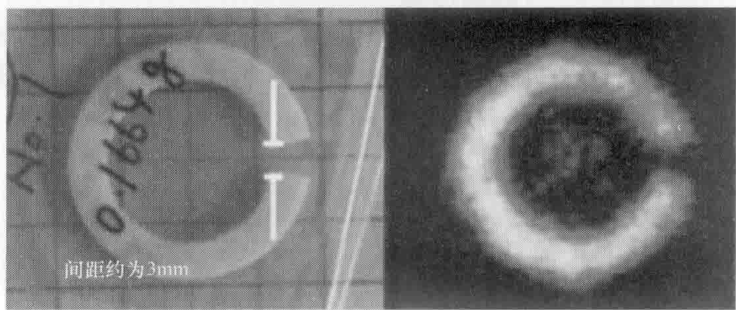


图 14-21 利用 Si/CdTe 康普顿相机重建的 364keV 外部伽马射线源的图像。C 形目标中 3mm 的间隙可以清晰地分辨出来。康普顿相机和目标间的距离为 3cm。（来源于 Takeda，S. et al.，IEEE Trans. Nucl. Sci.，56，783，78，2009）

一种同位素分别进行图像重见。图 14-22 中为对两种放射性同位素^{133}Ba 和^{22}Na 的成像测试，它们被放置在伽马相机之上 30mm、与中心轴夹角为 56°的部位。两个辐射源间的距离为 25mm。图 14-22b 为测试过程中的能量谱。放射性同位素辐射的多重射线被检测。图像重建时，^{133}Ba 和^{22}Na 的能量窗分别设置为 350 ~ 360keV 和 500 ~ 511keV。图 14-23a 和 b 分别为使用简单的背景消除法和 LM-ML-EM 去卷积法的图像重建结果。在图中以 10°的间隔从竖直（0°）到水平（90°）方向画出辅助圆圈。我们成功地对两个放射性同位素进行了同时成像。此外，相机有着大于 100°的视场。

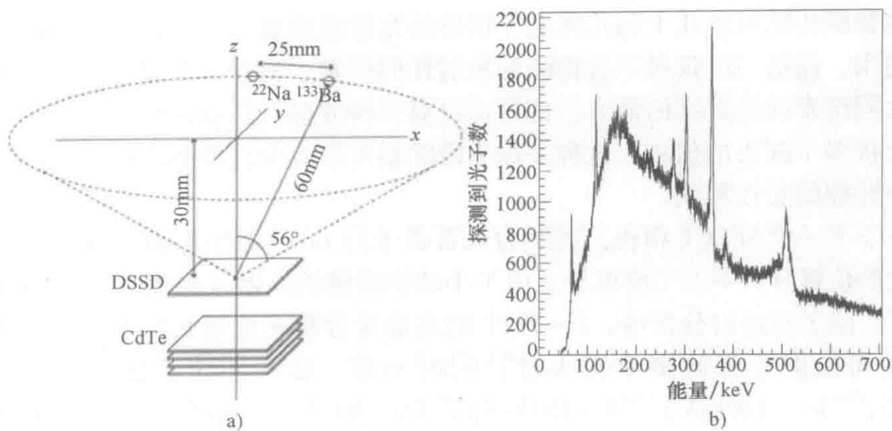


图 14-22 a）验证使用两个不同能量放射源进行同时成像的实验设置。b）测量过程中测得的能量谱。可以辨别出来自^{133}Ba 和^{22}Na 的多条谱线

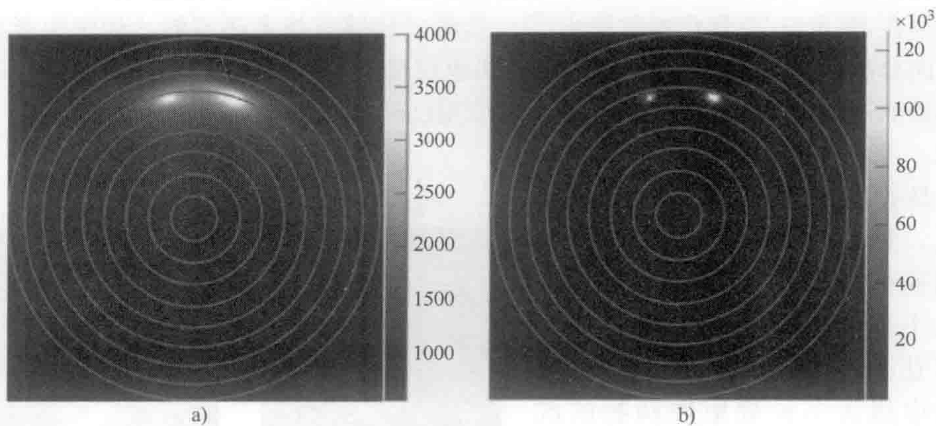


图 14-23 在重建图像中可以清晰地区分出两种放射性同位素（^{133}Ba 和^{22}Na）。上图分别使用背景消除算法 a）和 LM-ML-EM 算法 b）

14.8 医疗成像中的可能应用

CdTe 设备开始应用于医疗成像领域。一个有趣的应用是使用 CdTe 探测器的半导体 PET。CdTe 的高能量分辨率可以为负荷测量提供窄的能量窗，从而提高信噪比。Yanagita 等人对样机系统的性能进行了描述[81]。基于 CdTe 的光子计数探测器被用于临床和牙科 CT 来减少患者的 X 射线曝光剂量[82-85]。我们认为，为下一代伽马射线天体物理学发展的探测器技术在医学成像中有着诱人的应用价值。一个有希望的应用就是核医学。在这个领域中，活体摄入的放射性药物（利用放射性同位素标记药物）需要进行可视化。由于 CdTe 成像仪和 Si/CdTe 半

导体康普顿相机有着几十到几兆电子伏特的宽带成像能力，多种放射性同位素可以被使用，包括当前仪器不能检测的放射性同位素。另外，它们准确地区分不同放射性同位素的放射线的能力，使得可以对多种放射性药物进行同时示踪。通过综合分析多个探头的信息，这种多探头跟踪器可以区分良性和恶性疾病，以及确定恶性肿瘤的恶性程度。

对于下一代 SPECT 相机，间距为几百微米的 CdTe 条形探测器可用于元素检测。它的位置分辨率比当前市场上用于小动物成像的仪器（典型为 0.5 ~ 0.8mm）还要好。除了良好的分辨率，1 ~ 2keV 的高能量分辨率使得我们可以对用 SPECT 放射性同位素标记的多个探头进行同时示踪。这些同位素包括 ^{201}Tl（71 ~ 81keV），^{99m}Tc（140keV），^{123}I（159keV），^{67}Ga（93.3，185keV），以及 ^{111}In（175，245keV）。高能量分辨率还有助于更精确地减少伽马射线在靶和准直器中散射的影响。

关于康普顿相机在医学成像中应用的研究才刚刚开始。尽管这类探测器的潜在性能早在 19 世纪 70 年代就被提出[89]，传统的传感器技术还不能达到医用所要求的空间分辨率。基于半导体的康普顿相机也仅仅是在近期才得以实现。基于 Ge 半导体探测器的康普顿相机在核医学中的应用已经被发表[90]，它是在液氮温度下操作的。

具有高角度分辨率的康普顿相机，最初是为空间伽马射线的检测而研发的。当和目标距离接近几十厘米时，它的空间分辨率可以达到几个微米。图 14-24 为活鼠中摄入多种放射性药物的成像结果[91]。从中可以清晰地看出，^{85}Sr 和 ^{131}I 积累的不同。在碘甲基降胆甾醇实验中，我们可以看到在颈部、腹部以及生殖器三处的放射性积累。颈部和腹部的积累被认为是起源于甲状腺和肾上腺皮质功能区，这和产品附表一致。在生殖器部位检测到强的放射性，这可能来自睾丸或者前列腺。相反，^{85}Sr 的积累主要在骨生长区，如头骨、颅骨、脊柱、腰椎、股骨等。原型机拍摄的图像已经从技术上验证了使用多种放射性药物进行同时成像的可行性。使用同一款样机，可以确定放射性同位素的三维分布[92]。Takeda[93] 对 Si/CdTe 康普顿相机在该领域中应用的进一步改进进行了讨论。

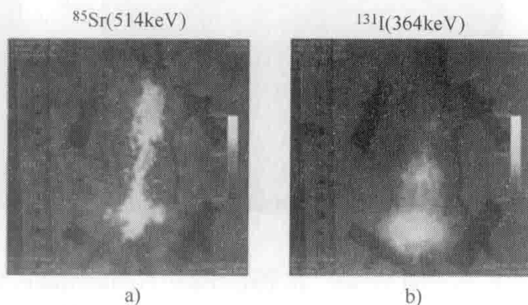


图 14-24 Si/CdTe 康普顿相机原型机对多种放射性药物同时成像的结果。可以清晰地看出 ^{85}Sr（a）和 ^{131}I（b）积聚的差别

14.9　总结

本章回顾了在二极管结构 CdTe 探测器中取得的最新进展。经过 10 年的探索和发展，CdTe 二极管探测器已经进入了实际应用阶段。尤其是 CdTe 像素探测器和 CdTe DSDs 良好的能量和空间分辨率显著地改善了伽马射线成像技术。在天体物理观察领域，基于 CdTe 二极管的 HXI 和 SGD 的发展非常令人满意，并用于 ASTRO-H 卫星计划。HXI 在高能 X 射线反射镜的焦平面上采用大型的 CdTe DSD，而 SGD 由 40 层 Si/CdTe 康普顿相机组成，期望提高宽能量带中的灵敏度。这类技术同样可提高多种应用中伽马射线检测的灵敏度，包括核医学以及无损的工业成像。

致谢

本章的研究是在与 T. Mitani，K. Oonuki，K. Tamura，T. Kishishita，M. Ushio，J. Katsuta，H. Odaka，M. Kokubun（太空和航天科学研究所［JAXA］），K. Nakazawa（东京大学），H. Tajima（名古屋大学），T. Tanaka（斯坦福大学），M. Nomachi（大阪大学），Y. Fukazawa（广岛大学），N. Kawachi，M. Yamaguchi，（日本原子能机构［JAEA］），K. Arakawa，T. Nakano（群马大学）和 S. Enomoto（岗山大学/RIKEN）的合作中共同完成的，是由日本教育部，科学，运动和文化通过赠款援助资助的（13304014，14079207，20244017，21684015）。图 14-9 和图 14-21 是在群马大学、JAEA 和药物公司进行试验的过程中拍摄的。图 14-24 是在和 RIKEN 一起试验的过程中拍摄的。

参考文献

1. G.F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, 3rd edn. John Wiley & Sons Inc., New York, 1999.
2. T. Takahashi and S. Watanabe, Recent progress on CdTe and CdZnTe detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48: 950–959, 2001.
3. P.N. Luke and M. Amman, Room-temperature replacement for Ge detectors—Are we there yet? *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 54: 834–842, 2007.
4. A. Owens and A. Peacock, Compound semiconductor radiation detectors, *Nucl. Instrum. Methods A*, 531: 18–37, 2004.
5. M. Funaki, T. Ozaki, K. Satoh, and R. Ohno, Growth and characterization of CdTe single crystal for radiation detectors, *Nucl. Instrum. Methods A*, 436: 120–126, 2000.
6. F.P. Doty, J.F. Butler, J.F. Schetzina, and K.A. Bowers, Properties of CdZnTe crystals grown by a high pressure Bridgman method, *J. Vac. Sci. Technol. B*, 10: 1418–1422, 1992.
7. J.F. Butler, C.L. Lingren, and F.P. Doty, $Cd_{1-x}Zn_xTe$ gamma-ray detectors, *IEEE Trans.*

Nucl. Sci., 39(4): 605–609, 1992.
8. C. Szeles, and M.C. Driver, Growth and properties of semi-insulating CdZnTe for radiation detector applications, *Proc. SPIE*, 3446: 1–8, 1998.
9. C. Szeles et al., Development of the high-pressure electro-dynamic gradient crystal-growth technology for semi-insulating CdZnTe growth for radiation detector applications, *J. Electron. Mater.*, 33(6): 742–751, 2004.
10. H. Chen et al., Characterization of large cadmium zinc telluride crystals grown by traveling heater method, *J. Appl. Phys.*, 103: 014903-1-5, 2008.
11. H. Chen et al., High-performance, large-volume THM CdZnTe detectors for medical imaging and homeland security applications, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 6: 3629–3637, 2006.
12. H. Shiraki, M. Funaki, Y. Ando, S. Kominami, K. Amemiya, and R. Ohno, Improvement of the productivity in the growth of CdTe single crystal by THM for the new PET system, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 1783–1787, 2007.
13. H. Shiraki, M. Funaki, Y. Ando, A. Tachibana, S. Kominami, and R. Ohno, THM growth and characterization of 100 mm diameter CdTe single crystals, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Dresden, Germany, pp. 126–132, 2008.
14. P.N. Luke, Single-polarity charge sensing in ionization detectors using coplanar electrodes, *Appl. Phys. Lett.*, 65: 2884–2886, 1994.
15. H.H. Barrett, J.D. Eskin, and H.B. Barber, Charge transport in arrays of semiconductor gamma-ray detector, *Phys. Rev. Lett.*, 75: 156–159, 1995.
16. H.B. Barber, D.G. Marks, B.A. Apotovsky, F.L. Augustine, H.H. Barret, J.F. Butler, E.L. Dereniak et al., Progress in developing focal-plane-multiplexer readout for large CdZnTe arrays for nuclear medicine applications, *Nucl. Instrum. Methods A*, 380: 262–265, 1996.
17. J.F. Butler, Novel electrode design for single-carrier charge collection in semiconductor nuclear detectors, *Nucl. Instrum. Methods A*, 396: 427–430, 1997.
18. T. Takahashi, B. Paul, K. Hirose, C. Matsumoto, R. Ohno, T. Ozaki, K. Mori, and Y. Tomita, High-resolution Schottky CdTe diode for hard x-ray and gamma-ray astronomy, *Nucl. Instrum. Methods A*, 436: 111–119, 1999.
19. T. Takahashi, K. Hirose, C. Matsumoto, K. Takizawa, R. Ohno, T. Ozaki, K. Mori, and Y. Tomita, Performance of a new Schottky CdTe detector for hard x-ray spectroscopy, *Proc. SPIE*, 3446: 29–37, 1998.
20. C. Matsumoto, T. Takahashi, K. Takizawa, R. Ohno, T. Ozaki, and K. Mori, Performance of a new Schottky CdTe detector for hard x-ray spectroscopy, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 45: 428–432, 1998.
21. H.B. Barber, Applications of semiconductor detectors to nuclear medicine, *Nucl. Instrum. Methods A*, 436: 102–111, 1999.
22. C. Scheiber, CdTe and CdZnTe gamma ray detectors in nuclear medicine, *Nucl. Instrum. Methods A*, 448: 513–524, 2000.
23. D.G. Darambara, State-of-the-art radiation detectors for medical imaging: Demands and trends, *Nucl. Instrum. Methods A*, 569: 153–158, 2006.
24. L. Verger et al., Performance and perspectives of a gamma camera based on CdZnTe for medical imaging, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51: 3111–3117, 2004.
25. O. Limousin, C. Blondel, J. Cretolle, H. Dzitko, P. Laurent, F. Lebrun, J.P. Leray et al., The ISGRI CdTe gamma-ray camera first steps, *Nucl. Instrum. Methods A*, 442: 244–249, 2000.
26. G. Sato, A. Parsons, D. Hullinger, M. Suzuki, T. Takahashi, M. Tashiro, K. Nakazawa et al., Development of a spectral model based on charge transport for the swift/BAT 32K CdZnTe detector array, *Nucl. Instrum. Methods A*, 541: 372–384, 2005.
27. T. Takahashi et al., The ASTRO-H mission, *Proc. SPIE*, 7732: 77320Z, 2010.
28. M. Kokubun et al., Hard x-ray imager (HXI) for the ASTRO-H mission, *Proc. SPIE*, 7732: 773215, 2010.

29. H. Tajima et al., Soft gamma-ray detector for the ASTRO-H mission, *Proc. SPIE*, 7732: 773216, 2010.
30. T. Takahashi, S. Watanabe, M. Kouda, G. Sato, Y. Okada, S. Kubo, Y. Kuroda, M. Onishi, and R. Ohno, High resolution CdTe detector and applications to imaging devices, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48: 287–291, 2001.
31. Amptek Inc., X-ray and gamma-ray detector, http://www.amptek.com, 2011.
32. T. Takahashi, T. Mitani, Y. Kobayashi, M. Kouda, G. Sato, S. Watanabe, K. Nakazawa, Y. Okada, M. Funaki, and R. Ohno, High resolution Schottky CdTe Diodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 49(3): 1297–1303, 2002.
33. T. Takahashi, K. Nakazawa, S. Watanabe, G. Sato, T. Mitani, T. Tanaka, K. Oonuki, K. Tamura, H. Tajima, T. Kamae, G. Madejski, M. Nomachi, Y. Fukazawa, K. Makishima, M. Kokubun, Y. Terada, J. Kataoka, and M. Tashiro, Application of CdTe for the NeXT mission, *Nucl. Instrum. Methods A*, 541: 332–341, 2005.
34. Cear Pulse Company Ltd., Preamplifiers, http://www2.clearpulse.co.jp/indexEng.html, 2009.
35. K. Nakazawa, K. Oonuki, T. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Tamura, T. Mitani, G. Sato, S. Watanabe, T. Takahashi, R. Ohno, A. Kitajima, Y. Kuroda, and M. Onishi, Improvement of the CdTe diode detectors using a guard-ring electrode, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51(4): 1881–1885, 2004.
36. H. Toyama, A. Nishihira, M. Yamazato, A. Higa, T. Maehara, R.Ohno, and M. Toguchi, Formation of aluminium Schottky contact on plasma-treated cadmium telluride surface, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 43: 6371–6375, 2004.
37. H. Toyama, M. Yamazato, A. Higa, T. Maehara, R.Ohno, and M. Toguchi, Effect of He plasma treatment on the rectification properties of Al/CdTe Schottky contacts, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 44: 6742–6746, 2005.
38. S. Watanabe, S. Ishikawa, S. Takeda, H. Odaka, T. Tanaka, T. Takahashi, K. Nakazawa, M. Yamazato, A. Higa, and S. Kaneku, New CdTe pixel gamma-ray detector with pixelated Al Schottky anodes, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 46: 6043–6045, 2007.
39. S. Ishikawa, H. Aono, S. Watanabe, S. Takeda, K. Nakazawa, and T. Takahashi, Performance measurements of Al/CdTe/Pt pixel diode detectors, *Proc. SPIE*, 6706: 67060M, 2007.
40. R.O. Bell, G. Entine, and H.B. Serreze, Time-dependent polarization of CdTe gamma-ray detectors, *Nucl. Instrum. Methods*, 117: 267–271, 1974.
41. H.L. Malm and M. Martini, Polarization phenomena in CdTe nuclear radiation detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 21: 322–330, 1974.
42. P. Siffert, J. Berger, C. Scharager, A. Cornet, and R. Stuck, Polarization in cadmium telluride nuclear radiation detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 23: 159–170, 1976.
43. M. Hage-Ali, C. Scharager, J.M. Koebel, and P. Siffert, Polarization-free semi-insulating chlorine doped cadmium telluride, *Nucl. Instrum. Methods*, 176: 499–502, 1980.
44. G. Sato, Development and evaluation of CdTe/CdZnTe detectors for space applications, Master's thesis, University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2002.
45. H. Toyama, A Higa, M. Yamazato, T. Maehama, R. Ohno, and M. Toguchi, Quantitative analysis of polarization phenomena in CdTe radiation detectors, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 45: 8842–8847, 2006.
46. A. Cola and I. Farrella, The polarization mechanism in CdTe Schottky detectors, *Appl. Phys. Lett.*, 94: 102113, 2009.
47. M. Ayoub, M. Hage-Ali, J.M. Koebel, A. Zumbiehl, F. Klotz, C. Rit, R. Regal, P. Fougeres, and P. Siffert, Annealing effects on defect levels of CdTe:Cl materials and the uniformity of the electrical properties, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 50: 229–237, 2003.
48. Meuris, Study and optimization of the high energy detector in Cd(Zn)Te of the Simbol-X space mission for and gamma-ray astronomy, Ph.D. thesis, Paris Diderot University, Paris, France, 2009.

49. Meuris et al., Characterization of polarization phenomenon in Al-Schottky CdTe detectors using a spectroscopic analysis method, *Nucl. Instrum. Methods A*, submitted for publication, 2011.
50. G. Sato, T. Fukuyama, S. Watanabe, H. Ikeda, M. Ohta, S. Ishikawa, T. Takahashi, H. Shiraki, and R. Ohno, Study of polarization phenomena in Schottky CdTe diodes using infrared light illumination, *Nucl. Instrum. Methods A*, in press, 2011.
51. L. Rossi, P. Fischer, R. Tilman, and N. Wermes, *Pixel Detectors: From Fundamentals to Applications*, From Fundamentals to Applications Series, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2006.
52. M. Chmeissani et al., First experimental tests with a CdTe photon counting pixel detector hybridized with a medipix2 readout chip, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51: 2379–2385, 2004.
53. S. Basolo et al., A 20 kpixels CdTe photon-counting imager using XPAD chip, *Nucl. Instrum. Methods A*, 589: 268–274, 2008.
54. F. Harrison, A.E. Bolotnikov, C.M.H. Chen, W.R. Cook, P.H. Mao, and S.M Schindler, Development of a high spectral resolution cadmium zinc telluride pixel detector for astrophysical applications, *Proc. SPIE*, 4851: 823–830, 2003.
55. M. Loecker, P. Fischer, S. Krimmel, H. Krueger, M. Lindner, K. Nakazawa, T. Takahashi, and N. Wermes, Single photon counting x-ray imaging with Si and CdTe single chip pixel detectors and multichip pixel modules, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51: 1717–1723, 2004.
56. K. Oonuki, H. Inoue, K. Nakazawa, T. Mitani, T. Tanaka, T. Takahashi, H.C.M. Chen, W.R. Cook, and F.A. Harrison, Development of uniform CdTe pixel detectors based on Caltech ASIC, *Proc. SPIE*, 5501: 218–228, 2004.
57. Z. He, W. Li, G.F. Knoll, D.K. Wehe, J. Berry, and C.M. Stahle, 3-D position sensitive CdZnTe gamma-ray spectrometers, *Nucl. Instrum. Methods A*, 422: 173–178, 1999.
58. F. Zhang, Z. He, G.F. Knoll, D.K. Wehe, and J.E. Berry, 3-D position sensitive CdZnTe spectrometer performance using third generation VAS/TAT readout electronics, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52: 2009–2016, 2005.
59. S. Watanabe, S. Takeda, S. Ishikawa, H. Odaka, M. Ushio, T. Tanaka, K. Nakazawa, T. Takahashi, H. Tajima, Y. Fukazawa, Y. Kuroda, and M. Onishi, Development of semiconductor imaging detectors for a Si/CdTe Compton camera, *Nucl. Instrum. Methods A*, 579: 871–877, 2007.
60. H. Tajima, T. Nakamoto, T. Tanaka, S. Uno, T. Mitani, E. do Couto e Silva, Y. Fukazawa, T. Kamae, G. Madejski, D. Marlow, K. Nakazawa, M. Nomachi, Y. Oakada, and T. Takahashi, Performance of a low noise front-end ASIC for Si/CdTe detectors in Compton gamma-ray telescope, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51: 842–847, 2004.
61. T. Tanaka, S. Watanabe, S. Takeda, K. Oonuki, T. Mitani, K. Nakazawa, T. Takashima, T. Takahashi, H. Tajima, N. Sawamoto, Y. Fukazawa, and M. Nomachi, Recent results from a Si/CdTe semiconductor Compton telescope, *Nucl. Instrum. Methods A*, 568: 375–381, 2006.
62. S. Watanabe, T. Takahashi, Y. Okada, G. Sato, M. Kouda, T. Mitani, Y. Kobayashi, K. Nakazawa, Y. Kuroda, and M. Onishi, CdTe stacked detectors for gamma-ray detection, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 49(3): 1292–1296, 2002.
63. S. Watanabe, T. Takahashi, K. Nakazawa, Y. Kobayashi, Y. Kuroda, K. Genba, M. Onishi, and K. Otake, A stacked CdTe gamma-ray detector and its application as a range finder, *Nucl. Instrum. Methods A*, 505: 118–121, 2003.
64. R. Redus, A. Huber, J. Pantazis, T. Pantazis, T. Takahashi, and S. Woolf, Multielement CdTe stack detectors for gamma-ray spectroscopy, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 51: 2386–2394, 2004.
65. M.L. McConnel, J.R. Macri, J.M. Ryan, K. Larson, L.-A. Hamel, G. Bernard et al., Three-dimensional imaging and detection efficiency performance of orthogonal coplanar CZT strip detectors, *Proc. SPIE*, 4141: 157–167, 2000.

66. J.R. Macri, B.A. Apotovsky, J.F. Butler, M.L. Cherry, B.K. Dann, A. Drake, F.P. Doty, T.G. Guzik, K. Larson, M. Mayer, M.L. McConnell, and J.M. Ryan, Development of an orthogonal-stripe CdZnTe gamma radiation imaging spectrometer, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 43: 1458–1462, 1996.
67. G. Montémont, M.C. Gentet, O. Monnet, J. Rustique, and L. Verger, Simulation and design of orthogonal capacitive strip CdZnTe detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 54: 854–859, 2007.
68. S. Watanabe, S. Ishikawa, H. Aono, S. Takeda, H. Odaka, M. Kokubun, T. Takahashi, K. Nakazawa, H. Tajima, M. Onishi, and Y. Kuroda, High energy resolution hard x-ray and gamma-ray imagers using CdTe diode devices, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56: 777–782, 2009.
69. T. Kamae, R. Enomoto, and N. Hanada, A new method to measure energy, direction, and polarization of gamma rays, *Nucl. Instrum. Methods A*, 260: 254, 1987.
70. J.W. LeBlanc, N.H. Clinthorne, C.H. Hua, E. Nygard, W.L. Rogers, D.K. Wehe, P. Weilhammer, and S.J. Wilderman, C-SPRINT: A prototype Compton camera system for low energy gamma ray imaging, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 45: 943–949, 1998.
71. J.E. McKisson, P.S. Haskins, G.W. Phillips, S.E. King, R.A. August, R.B. Piercey, and R.C. Mania, Demonstration of three-dimensional imaging with a germanium Compton camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 41: 1182–1189, 1994.
72. E.A. Wulf, B.F. Philips, W.N. Johnson, R.A. Kroeger, J.D. Kurfess, and E.I. Novikova, Germanium strip detector Compton telescope using three-dimensional readout, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 50: 1221–1224, 2003.
73. T. Takahashi, K. Makishima, and T. Kamae, Future hard x-ray and gamma-ray observations, *Astron. Soc. Pac.*, 251: 210–213, 2001.
74. T. Takahashi, K. Nakazawa, T. Kamae, H. Tajima, Y. Fukazawa, M. Nomachi, and M. Kokubun, High resolution CdTe detectors for the next generation multi-Compton gamma-ray telescope, *Proc. SPIE*, 4851: 1228–1235, 2002.
75. A. Zoglauer and G. Kanbach, Doppler broadening as a lower limit to the angular resolution of next generation Compton telescopes, *Proc. SPIE*, 4851: 1302–1309, 2002.
76. K. Oonuki, T. Tanaka, S. Watanabe, S. Takeda, K. Nakazawa, T. Mitani, T. Takahashi, H. Tajima, Y. Fukazawa, and M. Nomachi, Results of a Si/CdTe Compton telescope, *Proc. SPIE*, 5922: 78–88, 2005.
77. S. Watanabe, T. Tanaka, K. Nakazawa, T. Mitani, K. Oonuki, T. Takahashi, T. Takashima, H. Tajima, Y. Fukazawa, M. Nomachi, S. Kubo, M. Onishi, and Y. Kuroda, A Si/CdTe semiconductor Compton camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52: 2045–2051, 2005.
78. S. Takeda, H. Aono, S. Okuyama, S. Ishikawa, H. Odaka, S. Watanabe, M. Kokubun, T. Takahashi, K. Nakazawa, H. Tajima, and N. Kawachi, Experimental results of the gamma-ray imaging capability with a Si/CdTe semiconductor Compton camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56: 783–790, 2009.
79. S. Takeda, Experimental study of a Si/CdTe semiconductor Compton camera for the next generation of gamma-ray astronomy, Ph.D. thesis, University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2009.
80. S. Wilderman et al., List-mode maximum likelihood reconstruction of Compton scatter camera images in nuclear medicine, *IEEE Nuclear Science Symposium*, Toronto, Ontario, Canada, Vol. 3, pp. 1716–1720, 1998.
81. N. Yanagita et al., Physical performance of a prototype 3D PET scanner using CdTe detectors, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 2665–2668, 2007.
82. K. Spartiotis et al., X- and gamma ray imaging system based on CdTe-CMOS detector technology, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Dresden, Germany, pp. 518–522, 2008.
83. J.S. Iwanczyk et al., Photon counting energy dispersive detector arrays for x-ray imag-

ing, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56(3): 535–542, 2009.

84. W.C. Barber et al., Large area photon counting x-ray imaging arrays for clinical dual-energy applications, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 3029–3031, 2009.
85. A. Katsumata, K. Ogawa, K. Inukai, T. Nagano, H. Nagaoka, and T. Yamakawa, Initial evaluation of linear and spatially oriented planar images from a new dental panoramic system based on tomosynthesis, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, in press, 2011.
86. Bioscan, NanoSPECT/CT In vivo Preclinical Imager, http://www.bioscan.com/molecular-imaging/nanospect-c, 2011.
87. GE healthcare X-SPECT, https://www2.gehealthcare.com/portal/site/usen/gehchome/, 2011.
88. MILabs, U-SPECT-II & U-SPECT-II/CT, http://www.milabs.com/imaging-solutions/u-spect-ii-ct/
89. R.W. Todd et al., A proposed gamma camera, *Nature*, 251: 132–134, 1974.
90. S. Motomura et al., Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera, *J. Anal. At. Spectrom.*, 23: 1089–1092, 2008.
91. S. Takeda et al., Demonstration of in-vivo multi-probe tracker based on a Si/CdTe semiconductor Compton camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, submitted for publication, 2011.
92. M. Yamaguchi et al., Spatial resolution of multi-head Si/CdTe Compton camera for medical application, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 4001–4003, 2009.
93. S. Takeda et al., Simulation study of 3-D gamma-ray imager with Si/CdTe semiconductor Compton camera, *IEEE Sensors Application Symposium*, Limerick, Ireland, pp. 170–174, 2010.

第 15 章　正电子发射断层扫描技术的最新进展

Farhad Taghibakhsh 和 Craig S. Levin　著
曹端喜　王平　译

15.1　引言

一般的医学成像技术，如 X 射线造影、计算机断层扫描技术（CT）或者磁共振成像（MRI）提供的是研究对象的解剖学信息，而正电子发射断层扫描（PET）产生的是生物体的功能学信息。PET 已经进行了多种研究和临床应用，包括癌症研究、药物探索、神经和心血管疾病甚至植物研究[1]。由于恶性肿瘤和健康组织代谢活性的差异，PET 系统广泛应用于癌症晚期的检测和治疗。然而，研究者也在推动该技术用于癌症的早期检测。

与 CT 或者 MRI 相比，PET 被认为是最灵敏的医学成像方式，特别是在癌症检测时[2]。除了高灵敏度，PET 在前面所述的成像方式中具有最低的空间分辨率，这归因于 511keV 光子检测和正电子湮灭的物理学原理、成像时间，以及放射性同位素示踪剂使用的剂量限制等因素。和早期癌症检测相关的 PET 技术研究的活跃领域包括提高对比度和空间分辨率，以及 PET 与其他成像方式如 MRI 的结合。由于 PET 不能为它的功能性图像提供解剖学的参考，现今市场上几乎所有的 PET 系统都和 CT 扫描仪相结合。PET 和 MRI 相结合被认为在早期癌症检测中更为优越，这是因为 MRI 对软组织成像有着很高的对比分辨率[3]。

传统上，PET 扫描仪是基于光电倍增管（PMT）的，用于全身成像。在密集型放射性探测器和固态 CMOS 兼容的光电倍增光电探测器方面取得的最新进展使得研究者不仅可以研发出可以产生高分辨率 PET 图像的探测器，而且使得整合 PET 和 MRI 成为了可能，这是因为它们固有的对磁场的不敏感性（不像 PMT）。这类探测器已经特别应用于专用成像仪，如专门应用于特定器官（如大脑和乳房）的小型 PET 成像仪，它们比大型的全身 PET 扫描仪具有更高的灵敏度和分辨率。

这一章将向读者介绍 PET 探测器设计和高分辨率分子成像仪器方面取得的一些最新进展、PET 闪烁光检测方面的一些新概念，以及 PET 探测器和仪器技术未来发展的方向。我们首先快速回顾 PET 探测器的物理学原理和确定用于高分辨率应用的探测器内部相互作用深度的必要性。本章还对多种确定分割的和单片的闪烁晶体相互作用位置的方法进行了阐述、比较和对比。介绍了多种固态光电探测器；然而，重点是关于最新引入的 Geiger 型雪崩光敏二极管（APD）（硅光电倍增管，

或者 SiPM)，以及它们用于专用成像仪的可能性分析。如今，技术可能限制渡越时间（TOF）在专用 PET 成像中的应用；然而，SiPM 的快速反应甚至比 PMTs 更快，因此有机会实现 TOF 专用 PET 成像。这些概念将被定位和分析。

15.2 PET 物理学简述

PET 是一种基于患者体内正电子发射成像的核医学成像技术。放射性标记的生化剂被注入患者体内并根据它们的生物化学特性在患者体内分布，这些生化剂辐射出正电子。PET 的基本物理学原理和操作如图 15-1 所示。当特定分子上的放射性原子发生衰变时，原子核中辐射出正电子；正电子随后和附近的电子发生湮灭反应，产生两个能量为 511keV 从湮灭点向相反方向分离的光子。PET 成像仪由围绕在成像体（或成像体的一部分）的一套放射性探测器组成。如果两个湮灭光子在一个特定的时间窗内均被检测到，就可以估计出在放射性示踪剂特定的距离（也即正电子射程）范围内湮灭反应的位置。因此，PET 图像中三维体素的强度与体内相应部位放射性示踪剂的浓度相关。

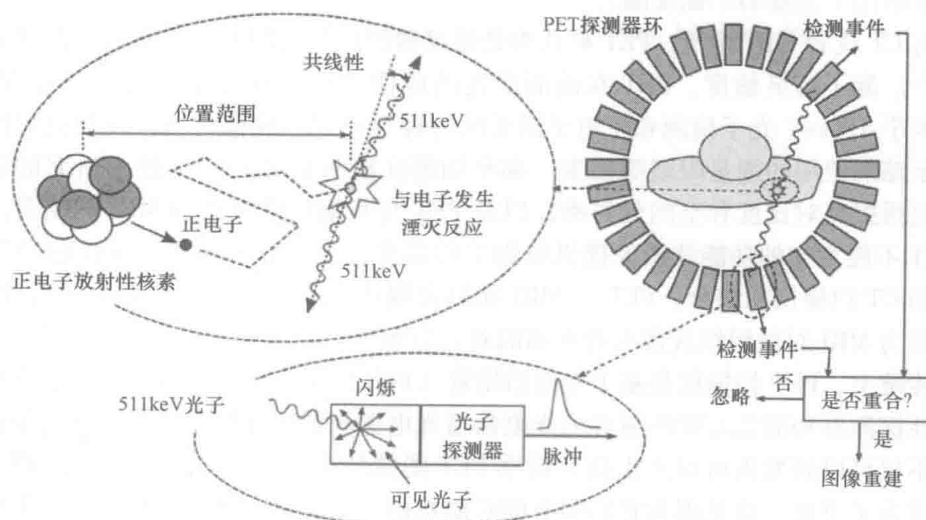


图 15-1 正电子发射和湮灭，以及 PET 探测器环中湮灭电子同步检测的示意图（图中探测器环由基于闪烁晶体的放射性探测器构成）

正电子射程和光子湮灭是影响放射剂位置估计精确度的两个主要不利因素。正电子射程是指正电子从原子核辐射出来到与电子发生湮灭反应这段时间内运动的距离。在湮灭反应时，正电子可能还有剩余动能，导致最终湮灭电子以 180°的角度相互分离，这被称为共线性误差。对于^{18}F（氟的正电子放射性同位素，广泛应用于 PET 成像），其正电子射程大约为 0.1mm，共线性误差为 0.24°[4]。虽然在特定

条件下，可以通过纠正正电子射程来修正图像分辨率，共线性误差带来的影响随着探测器间距离的增长而增大。由于这个距离依赖性，共线性误差是限制临床上带有大型探测器环的 PET 扫描仪空间分辨率的主要因素之一，而在专用或者小型的动物成像仪中的影响可能不会那么显著。

15.3　影响 PET 空间和对比分辨率的因素

人们提出了多种使用 PET 探测器产生的信号来估计湮灭反应发生位置的方法。连接检测到同步反应的两个探测器的线，或者称反应线（LOR），表面上经过湮灭反应点。使用滤波反投影算法重建 PET 图像需要大量的 LOR（典型为 10^9 量级）。

散射现象和随机计数引起的 LOR（见图 15-2）错误计数是导致图像模糊以及损失空间分辨率的其他因素。因为 511keV 电子在穿过组织时发生散射会损失部分能量，PET 探测器可以准确测量检测到的电子的能量，这有助于将真实事件和散射

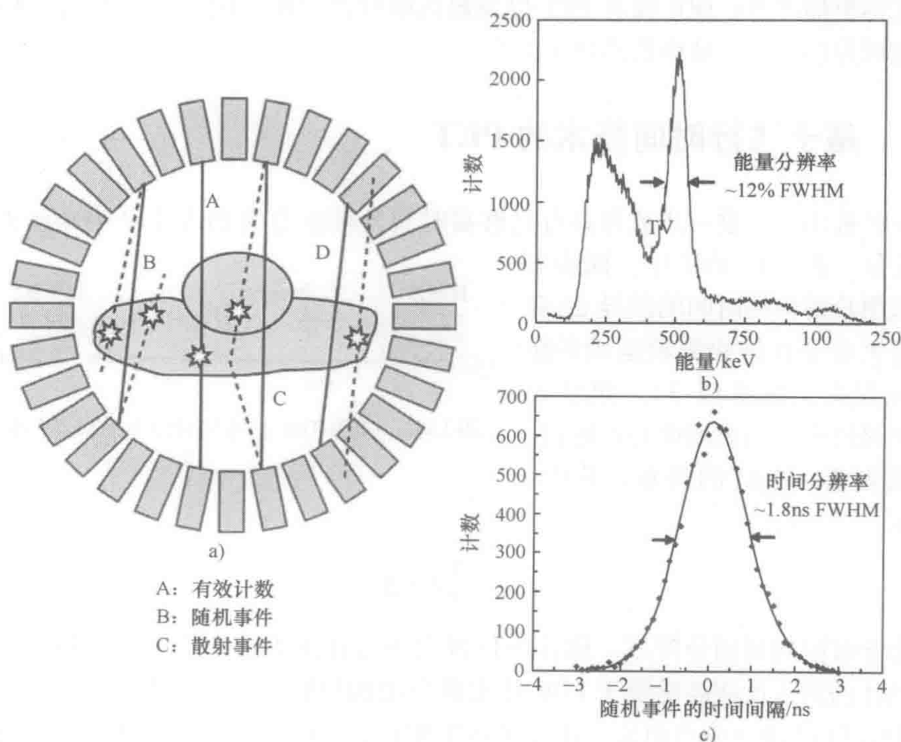


图 15-2　a）PET 环中发生的几种可能事件。“真”事件产生最高的图像质量和精确度。随机和散射事件会导致图像质量和精确度的损失。b）PET 探测器获得的^{22}Na 正电子源的典型能量谱，在射线能量为 522keV 时的能量分辨率大约为 12%。能量分辨率越好，就能越好地抑制散射事件。c）典型的事件时间差异直方图，表明时间 PET 的分辨率约为 1.8ns。时间分辨率越好，随机事件的计数就越少

事件区分开来。另一方面，不同湮灭反应产生的两个 511keV 光子可能同时被检测到，这也就产生了随机计数。PET 探测器能够更好地检测同步时间（更高的时间分辨率），它们就能更有效地抑制随机计数的影响。

数量上，PET 图像的信噪比（*SNR*）和噪声等效计数（*NEC*）有关，它依赖于实际的、散射的和随机计数：

$$NEC = \frac{T^2}{T+S+R} \tag{15-1}$$

式中，T、S 和 R 分别为实际的、散射的和随机计数。这样就可以清晰地看出探测器的性能参数如能量分辨率（消除散射）和时间分辨率（消除随机计数）是如何影响 PET 图像的整体质量的。

在探测器和成像体接近的情况下，视差是导致图像模糊的一个重大因素（见图 15-2）。实例包括有着小孔径的专用 PET 成像仪和系统，如动物扫描仪。在动物扫描仪中，由于视差引起的空间分辨率下降会随着离视场（FOV）中心的距离增大而变得更加严重；DOI 或者 PET 探测器内吸收湮灭电子闪烁晶体位置的确定可以减轻视差的影响，从而提高图像分辨率[5]。

15.4 基于飞行时间技术的 PET

TOF 被用来更进一步改善具有足够高时间分辨能力的 PET 系统中的湮灭反应点的定位。在 TOF-PET 中，同步事件两张图片的检测时间的差异 Δt 和两个湮灭电子在被检测前运动的距离差异有关（见图 15-3）。如果 Δt 为从湮灭反应点到视场中心的距离，如下式为 Δx 和 Δt 的关系，其中 c 为光速：

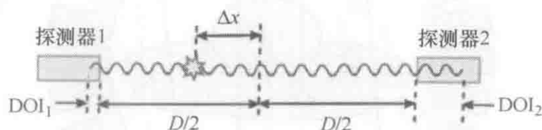


图 15-3 使用 TOF 技术估计湮灭反应点的位置

$$\Delta x \approx \frac{1}{2}c \cdot \Delta t \tag{15-2}$$

由于有限的时间分辨率，估计的位置大约为在湮灭反应周围的高斯分布。因此，估计的湮灭反应点受限于 LOR 特定部分的加权概率密度函数，这和常规 PET 系统中沿 LOR 统一分布相反。和常规 PET 相比，TOF-PET 有着许多优点，包括减少了达到特定图像质量所需剂量（或者成像时间），以及提高了对于指定的放射剂量或者成像时间所能达到的对比和空间分辨率。

式（15-2）中近似 Δx 是因为它不考虑 DOI 或者路径上的各种折射率的影响，但是它清晰的指出，更高的时间分辨率可以得到更高的湮灭反应位置估计的精确度。然而，因为两个湮灭光子运动距离的差异同样取决于检测这两个光子探测器的

DOI（见图 15-3），那么通过整合 DOI 就有希望能够提高 TOF-PET 的效用[6]。湮灭反应点定位的误差大约为每 100ps 的时间分辨率 1.5cm（c 取 30cm/ns）。因此，为有效实现 TOF-PET，就要求亚纳秒级的时间分辨率。

15.5　基于闪烁晶体的放射性探测器

一般来说，PET 中用到的放射性探测器由一个闪烁材料（闪烁晶体）和一个光电探测器组成，为间接的测量方式。结晶的和非结晶的闪烁晶体吸收高能放射线并产生光子，随后这些光子被光电探测器转化为电信号，该电信号则代表了被吸收放射线的能量。由于将放射性转化为电信号需要经过这两个过程，闪烁晶体和光电探测器的各种特性就会决定放射性探测器的性能，比如能量和时间分辨率。

用于 PET 的理想探测器是那种具有高增益、高速度、高量子效率（QE）、低噪声、低供电、温度敏感、密集、最好对磁场不敏感等特性的探测器，当然还有很重要的一点就是成本。PMT（光电倍增管）历来被应用于 PET，甚至至今，所有临床上的全身 PET 系统都是基于 PMT 的。制造高 QE、高增益和快速的固态光电探测器技术的进步为 PET 应用开辟了新的领域。图 15-4 展示了这些探测器和设备的一些实例。

15.5.1　闪烁晶体

闪烁晶体材料必须达到多种关键要求才能适合于 PET 应用。比较重要的特性包括良好的制动力所要求的高原子系数、高信噪比和高量化效率要求的高光子产量、高时间和能量分辨率所要求的短衰变时间[4]。其他的需要考虑的光学特性包括闪烁光波长段的低吸收率，以及和光电探测器相匹配的反应波长[7]。

PET 中用到的闪烁器一般为晶体，因为和非晶体（如陶瓷）相比它们有着优越的光学特性（如透明度、光子产量和衰变时间）。然而，尽管有着差的制动能力，近来陶瓷闪烁晶体开始被考虑用于 PET 应用，这是由于它们一些诱人的特性，如和硅光电探测器发射光谱更好的兼容性，有可能精确地控制杂质浓度、较便宜的制作工艺，以及便于制作复杂形状的闪烁晶体[8,9]。相对于具有高透明度的陶瓷晶体，发展陶瓷晶体的主要挑战之一就是透明度[10]。

表 15-1 和表 15-2 列出了一些常见晶体和陶瓷闪烁晶体，并对它们的特性进行了比较。由于它们较差的时间特性，列出的一些陶瓷闪烁晶体被认为不适合 TOF-PET 应用，晶体闪烁体能否用于 TOF-PET 主要取决于它们的初始速率和衰变时间。

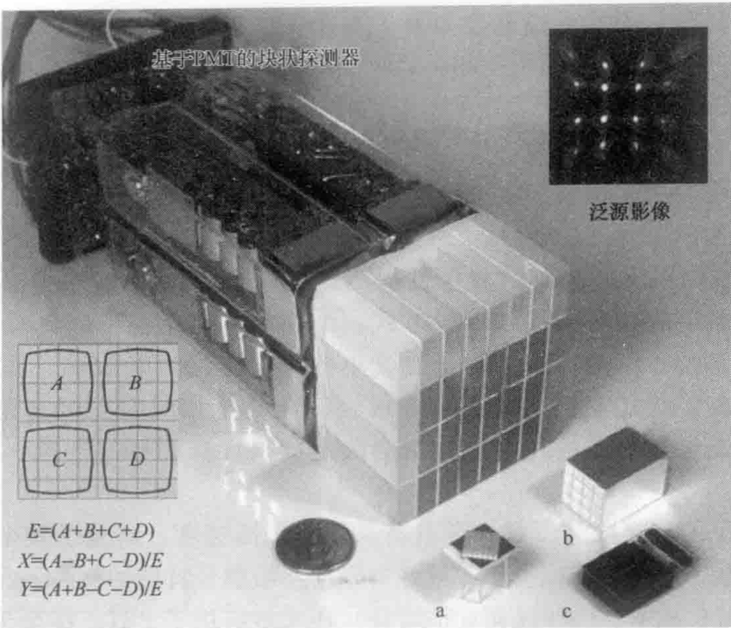


图 15-4 基于耦合闪烁晶体阵列与四 PMT 的临床 PET 块探测器的实物图［a 为位置敏感雪崩二极管（PS-APD）和一个高分辨的 1mm × 1mm × 1mm LYSO 晶体阵列，b 为 2mm × 2mm × 20mm 的 LYSO 晶体阵列，c 为 4 × 4 的硅光电倍增光电探测器阵列。左下角的逻辑公式用来处理晶体阵列中独立的元素中发生的光子事件，该晶体阵列使用洪水直方图（右上角）来进行定位校准］

表 15-1 用于 PET 研究的常用晶体闪烁体的特性

晶体闪烁体	Atten.（长度/cm）	亮度（光子/MeV）	初速度（亮度/ns）	衰变时间/ns	时间分辨率	能量分辨率（%）	波长/nm
$Bi_4Ge_3O_{12}$（BGO）	1.1	8200	37	60	3 ~ 6ns	12	505
BaF_2	2.3	11800	2266	0.8	200 ~ 500ps	10	175300
Gd_2SiO_5：Ce（GSO）	1.5	10000	232	15	1ns	9	430
Lu_2SiO_5：Ce（LSO）	1.2	25000	676	37	255ps ~ 1.2ns	10	420
$LaCl_3$：Ce	2.9	50000	2500	20	218ps	3	330
$LaBr_3$：5% Ce	2.2	60000	4000	15	260 ~ 315ps	3	358
$CeBr_3$	2.2	68000	4000	17	129ps	3	370
LuI_3：2% Ce	1.8	100000	4348	23	125ps	4	472

表 15-2　用于 PET 研究的一些陶瓷闪烁体的特性

陶瓷闪烁体	密度/(g/cm^3)	亮度(光子/MeV)	透明度	衰变时间/ns	能量分辨率(%)	波长/nm
Lu_2O_3：Eu	9.4	27000	(++)	~10^6	12	610
Lu_2SiO_5：Ce	7.4	16000	(+)	40	10	420
$Lu_2Si_2O_7$：Ce	6.2	10000	(+)	40	9	390
$SrHfO_3$：Ce	7.6	20000	(+)	20	10	410
$BaHfO_3$：Ce	8.4	44000	(+)	20	3	400
LuAG：Ce	6.7	29000	(++)	71	8.6	550

15.5.2　光电倍增管

PMT 是当今 PET 系统的主力，它们具有许多前面所讲到的特性，高 QE（对于一般的 PMT 约为 25%）、密集度、磁场敏感性等除外。PMT 的主要优点是非常高的增益（约为 10^6）和几乎没有噪声的信号输出，从而有着高信噪比、简单的电子加工要求以及整体系统的低复杂度。虽然 PMT 固有的蓬松性、磁场敏感性和高电压要求限制了它们在专用探测器中的应用，在超高 QE 的 PMT 和对位置敏感的多阳极 PMT 中取得的最新进展已经解决了传统真空光电探测器的主要缺点。使用这些 PMT 的探测器能量（提高了约 20%）和空间分辨率的提高，以及它们突出的一些特性如高信噪比、低温度敏感性和合理的价格使得 PMT 依旧是不包含 MRI 的大型系统（比如全身 PET）中光电探测器的选择。

15.5.3　雪崩光敏二极管以及位置敏感 APD

尽管硅 APD 有着 60%~80% 的高量化效率（比普通的和超高 QE PMT 高出许多），它们约为 100 的低增益以及较慢的反应时间使得它们要求复杂的电路来达到 PET 应用中要求的能量和时间分辨率。这些问题将 APD 的应用限制在小型系统中，主要是由于大型系统中电路的通道数太大。关于 APD 的广泛的研究和探索工作，使得多种用于小动物成像的高分辨率 PET 系统[12]成功地进入市场，同时还有一些用于临床特定成像应用的样机系统[13]。

位置敏感 APD（PS-APD）的发明解决了限制 APD 广泛应用的主要因素。PS-APD是大面积的光敏二极管，它提供 4 个信号输出来定位交互点，相比于传统的单一输出，它的时间和能量测量更为精确。这种探测器结构相对来说减少了需要的电路通道数，因此为低成本高分辨率 PET 的开发铺平了道路。尽管有可能通过在 PS-APD 中纠正位置依赖性来优化性能，它们全局的较慢的反应时间限制了在非

TOF-PET 中的应用。

15.5.4 硅光电倍增管

SiPM 在过去的几年中已经成为了众多注意力的中心，这是因为它们优越的特性如高增益（约 10^6）以及快速的反应时间（与 PMT 非常类似）。该设备由一系列并行连接的精微的 Geiger 型 APD（或者称微单元）组成，其中每个微单元独立地接受光子并激发电流（见图 15-5）。具有讽刺意味的是，由于微单元的光电流和吸收的光子相互独立，SiPM 并不是真正的光电倍增设备。这就是为什么它们也被称为多像素光子计数器（MPPC），或者 Geiger 型 APD（G-ASPD 或者 GM-APD，这取决于生产商）。

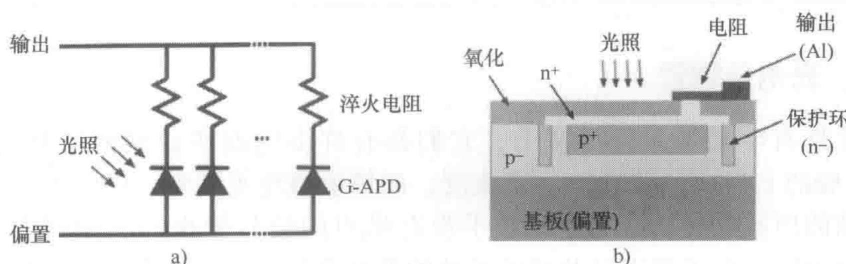


图 15-5 a）由 Geiger 型 APD 和无源淬火电阻阵列组成的硅光电倍增管。b）为在 P 型基板上的单个 G-APD 的微型结构

在 SiPM 中，光电探测效率（PDE）类似于 PMT 和 APD 中的 QE。PDE 的定义见式（15-3），其中，FF 是几何填充因子（活动的微单元区域与整体微单元区域比值），QE 为材料的量化效率，P_G（介于 0.5～1.0）是设备活动区域光子吸收过程中的 Geiger 放电率。

$$PDE = FF \times QE \times P_G \qquad (15\text{-}3)$$

由于 QE 取决于使用的半导体（SiPM 中为硅），P_G 依赖于偏置电压和使用的制造技术，我们可以意识到 FF（依赖于设备结构和设计）在决定 PDE 中的重要角色。因此，最大化 FF 是 SiPM 设计和制造中的挑战之一（见 15.5.4.3 节）。

作为硅光电探测器，SiPM 具有多个优于 APD 的优点，包括更高的增益、更高的速度以及更低的操作电压；它们的缺点是 PDE 值约小 25%，这是由于它们小的活动区域填充因子造成的；另外还有更小的动态范围，但这不会明显地影响它们在 PET 中的应用。

然而，和 PMT 相比，SiPM 有着密集度和磁场不敏感性，代价是更高的噪声（更高的暗计数，降低它们的信噪比），以及不良的温度依赖特性。基于 SiPM 开发了几种新的光电探测器技术，用来解决设备的特定的缺点。如下的技术有希望能够独立地或者相互结合地促进 SiPM 在未来 PET 系统中的广泛应用。

15.5.4.1　CMOS 兼容的 SiPM

与 APD 的情况一样，一些 SiPM 是使用特定的硅加工设备生产的。然而，SiPM 生产过程中完善的 CMOS 技术的采用虽然使得成本下降，但代价是设备质量的退化。CMOS 兼容的 SiPM 的实例是 SensL 设备，它们相对较便宜，但是由于退化的时序性能，它们可能不适合于 TOF 应用。另外，该技术提供了整合 CMOS 处理电路和光电探测器的可能，进而优化性能（见 15.5.4.4 节）。

15.5.4.2　位置敏感 SiPM

位置敏感 SiPM（PS-SiPM）是为使用更少光电探测器来解析闪烁晶体阵列中的独立元素而研发的，这样就可以减少电信号处理的通道数。一般来说，PS-SiPM 是通过使用电阻电荷共享网络（非常类似于 PS-PMT 用到的电阻网络[14]）来互连独立的 SiPM 而制造的，该网络提供用来定位反应位置的 4 个输出信号，以及一个可选的公用信号，该信号可用于能量和时间分辨，与其他 4 组定位信号（类似于已经讨论的 PS-APD）相互独立。由 RMD 公司开发的一项新技术，结合使用一个微单元阵列（每个微单元均连接到电阻网络）来制造位置敏感的 SSPM（PS-SSPM）的技术，使得在不需要光共享的条件下就能产生非常好的分割的晶体（0.5mm 间距）[15]。测试结果显示，使用 1mm×1mm×20mm LYSO 晶体的能量分辨率为 13%~14%，时间分辨率为 1~2ns，使用直径为 15μm 的脉冲激光束时的空间分辨率为 705μm[15]。RMD 公司还是用一个连续的电阻片（而不是电阻网络）来制造新兴的 PS-SSPM 设备。由于这类设备的制造过程和那些使用电阻网络来制造的设备相比步骤更少，它们的时间特性受限于电阻片的分布式 RC 时间常数，尤其是片电阻很高的时候。和 PS-APD 相比，PS-SiPM 和 PS-SSPM 有着高增益、低偏置电压以及快速反应的优点。

15.5.4.3　背照式 SiPM

SiPM 的低 PDE 值主要归因于低填充因子。将淬火电阻器整合在平面结构上的每一个微单元中将会导致更多的盲区以及 SiPM 活性区域填充因子的减少。从背面照射减薄的设备可以提供几乎 100% 的填充因子，同时可将 SiPM 的 PDE 提高到 80%（和 APDs 相似）[16]。然而，制作过程可能不一定是 CMOS 兼容的[17]。

15.5.4.4　数字 SiPM

这是由飞利浦公司发展的最新技术，它将 SiPM 和处理电路以微单元的级别进行整合来生产集成的数字传感器，从而很好地减少对外部处理电路的要求。每个设备包括一个集成的计数器以及一个集成的时间-数字转换器（TDC），它们分别提供能量和抵达时间信息（见图 15-6）[18]。在这些设备中，每一个检测到的光子在传感器的每个 Geiger 型单元中直接被转换为数字信号。TDC 和数字传感器的结合可达到 153ps 的良好的分辨率，当传感器耦合到一个 4mm×4mm×22mm 的 LYSO 晶体时能量分辨率为 10.4%[19]。数字 SiPM 低于 200ps 的时间分辨率使得探测器有望

用于渡越时间 PET 应用。

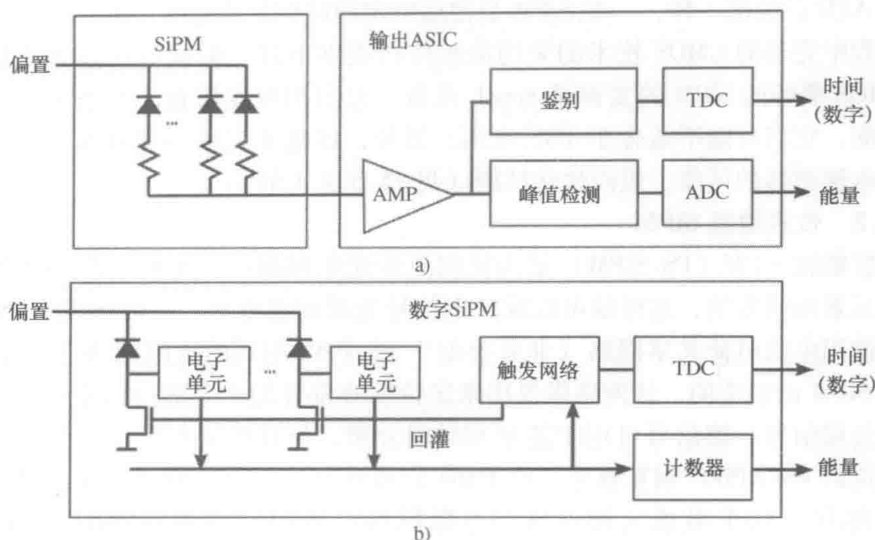


图 15-6 常规 SiPM 光电探测器于读出 ASIC a）和多合一的数字 SiPM b）的对比（与常规 SiPM 中的无源淬火相反，数字 SiPM 采用有源淬火来提升速度。数字 SiPM 还集成了处理电路用于产生数字时间和能量信息）

15.6 半导体放射性探测器

尽管直接将放射性转化为可测电荷的半导体探测器广泛应用于高能物理，这些探测器如今才作为间接转化放射性探测器[20,21]的替代品在 PET 研究中而广受关注。

直接探测器的主要优点是它们的高能量分辨率，使得可以有效地滤除掉重建图像过程中的散射。半导体探测器的其他重要的优点是它们固有的 DOI 性能，这是由于电荷随着向接受电极的移动而扩散。然而，像碲锌镉（CZT）等半导体具有很差的传输特性，从而导致和间接放射性探测器相比较差的时间分辨率。由于较小的有效原子数，它们和 LYSO 相比对 511keV 光子具有更小的阻碍作用，这就要求较厚的探测器来达到足够大的灵敏度。

作为高分辨率小动物扫描仪的一个新颖的设计案例，40mm × 40mm × 5mm 的 CZT 探测器以这样一种方式排列，使得入射放射线从探测器面（平行于电极平面）进入，从而提高了穿过半导体的吸收率（见图 15-7）。探测器性能的初步评估显示，峰值能量、同步时间以及 DOI 分辨率分别为 2.7%、15ns 和 1mm[22]。

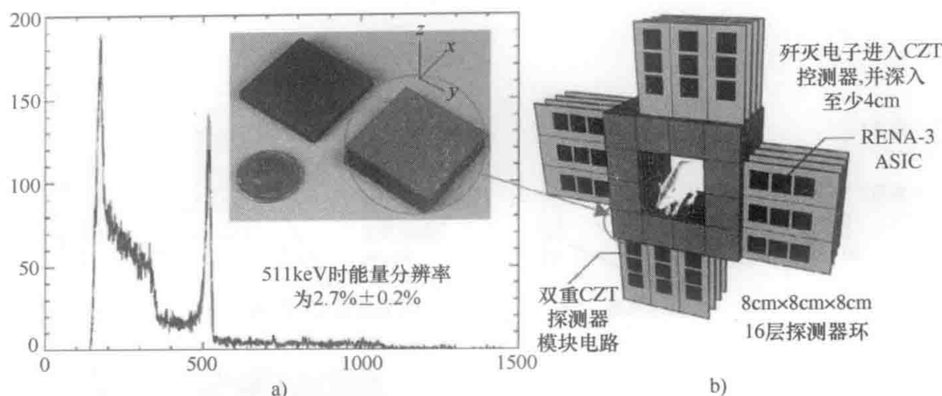


图15-7 CZT探测器获得的能量谱的一个实例［该探测器在检测能量为511keV的射线时，能量分辨率为2.7%。插图中的CZT探测器被用于b）使用边缘配置探测器的高分辨率高灵敏度动物扫描仪（来源于Gu, Y. et al., Phys, Med. Biol., 56, 1563, 2011)］

15.7 带有DOI的PET探测器

DOI探测器是PET探测器中的主流探索和发展主题，这是由于它们在高分辨率PET系统发展中是必不可少的。在已经提出或者实现的多种用于DOI信息（见图15-8）萃取的方法中，多层晶体可能是研究最深入的。该方法涉及具有不同闪烁光衰变时间特征的不同闪烁晶体的使用［被称为Phoswich (phosphor-sandwich的简写）结构］，晶体层间的有意错位（包括偏移和旋转，或者两者的结合）[23]。从脉冲波形中检测到不同的晶体衰变时间，错位的晶体在泛源影像中出现在不同的位置（如果光电吸收发生在偏移晶体中，闪烁光被底部的两个晶体分享，就产生了泛源图像中它们之间的点）。尽管多层探测器的设计是一个符合成本效益的解决方案，特别是当晶体阵列只从一面读出时，但该方法提供的离散DOI信息受限于使用的晶体层数（对于3层约为5mm[24]）。然而，晶体界面上的光损失以及晶体阵列的复杂度被认为是多层晶体探测器设计的主要缺陷。

提高多层晶体探测器中DOI分辨率的一个方法就是为每一个晶体层都配备一个独立的光电探测器。该方法中，DOI分辨率和光子吸收效率的增长是以增长的光电探测器和电路为代价的。为了从单层晶体阵列中得到连续的DOI信息，提出了双端输出方法[25]。这种通过比较从晶体两端获得的信号的相对强度来提取DOI的方法，不是一种符合成本效益的方法，这是因为它们需要单独的一组光电探测器和额外的电信号处理电路。然而，双端输出可以提供高达2mm的DOI分辨率[26]，并且已经在Clear-Pm（一个专用的正电子发射X射线成像样机系统）中实现了[27]。

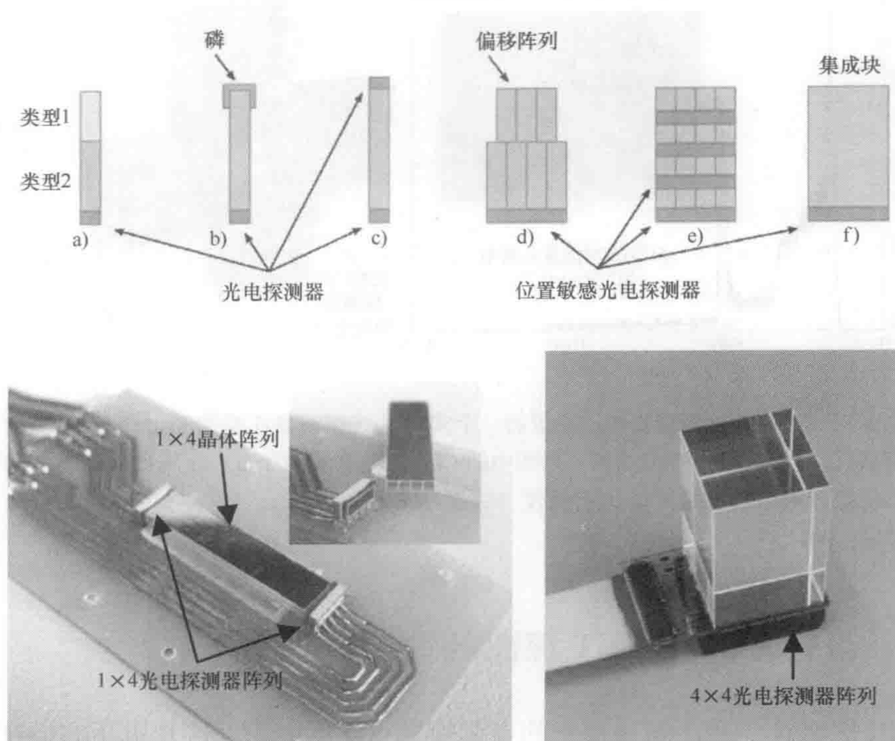


图 15-8 使用不同探测器配置提取 DOI 信息的几种方法示意图［a）Phoswich，采用两种不同的晶体，单端输出方式；b）涂有荧光物质的闪烁晶体，单端输出方式；c）双端输出；d）偏移晶体阵列；e）晶体阵列和光电探测器堆栈；f）单片探测器。左下角为 1×4 个 1mm×1mm×20mm LYSO 晶体组成的阵列，采用 Hamamatsu 1×4 MPCC 阵列作双端输出；右下图为耦合到 SensL 4×4 SiPM 阵列的 12.6mm×12.6mm×20mm 单片 LYSO 晶体］

近来，使用单层晶体阵列的单端输出来获取连续 DOI 信息的新颖方法被发表。该方法涉及晶体阵列一端上荧光粉涂层的使用，以及由于荧光粉涂层再发射光的不同时间特性引起的脉冲波形中的 DOI 信息的提取。使用这种方法，长度为 20mm 的 LYSO 晶体的 DOI 分辨率约为 8mm[28]。另一种方法中，在晶体间放置棱镜片，使得闪烁光可以被两个或者多个晶体接收，这取决于 DOI。该方案中，DOI 是从耦合到晶体阵列的探测器阵列的单元检测到的信号波形中提取的。基于这个概念的一个早期探测器设计方案中仅有两个晶体共享的光信号[29]，最新发表的设计方案中阵列上 x 和 y 二维方向上所有的晶体共享光信号，它的 DOI 分辨率提高到约 2mm[30]。

作为分段晶体阵列的一个替代方案，一面耦合到光电探测器阵列的单层晶体对于 DOI 探测器来说符合成本效益。单层晶体可以从本质上获取 DOI 信息，这是因为光在光电探测器阵列上的扩散使得可以从光电探测器阵列单元检测到的信号波形

中提取 DOI。从探测器响应中估计反应三维位置的多种方法被提出（见图 15-9）。这些方法大致可分为两类：一种需要训练数据；另一种为不需要训练的直接方法。前者从光电探测器阵列的信号波形中利用统计学的方法来估计反应位置。这些统计学方法包括最大似然估计方法（MLE）[31,32]和基于神经网络的方法[33]。直接方法是基于非统计学的计算[34,35]，比如通过光锥的锥角来计算光电探测器接收到的光线量。经过单层晶体在闪烁晶体的制造和光电探测器或者处理通道数上均符合成本效益，从空间分辨率的角度讲，它们在靠近闪烁晶体块壁的 X-Y 平面上分辨率会下降（一般为块中心分辨率的一半），同时 DOI 分辨率也比较低[36]。

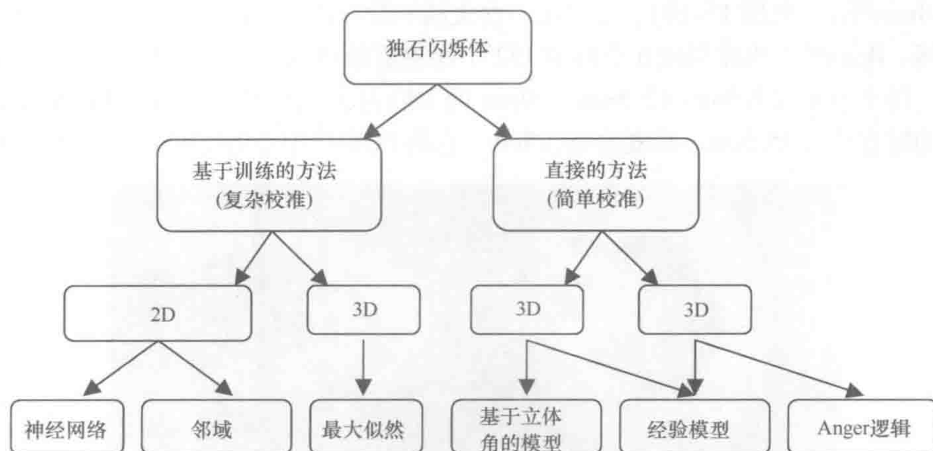


图 15-9　基于训练的定位方法和直接定位方法的框图［它们为使用独石闪烁晶体的 PET 探测器的探索和研发中使用的两种主要方法。从上而下的第三层描述了每种方法的定位能力，而最底层显示了所使用的定位算法（来源于 Moore，S. K. et al.，Maximum-likelihood estimation of 3D event position in monolithic scintillation crystals：Experimental results，*IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*，Honolulu，HI，pp. 3691-3694，2007；Ling，T. et al.，*Phys. Med. Biol.*，52，2213，2007；Bruyndonckxa，P. P. et al.，*Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*，571，182，2007；Li，Z. et al.，3D nonlinear least squares position estimation in a monolithic scintillator block，*IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*，Orlando，FL，pp. 2654-2657，2009；Taghibakhsh，F. et al.，Novel methods of resolving energy and 3D position of interactions in monolithic scintillator plates，*IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*，Knoxville，TN，pp. 2549-2552，2010.）］

15.8　MRI 兼容的 PET 探测器

发展用于同时的 PET-MRI 多模式成像的探测器有着许多的挑战，不仅仅是对磁场不敏感的光电探测器的制造（包括已经投入使用多年的光电探测器如 APD 和

SiPM)。除了1.5T到11.7T的静态磁场，需要解决的严重挑战包括但不局限于如下几个：

- 20~100mT/m的梯度磁场，64~500MHz的射频脉冲（在电路中引起干扰和涡流）。
- 将PET探测器环装配到MR内孔的几何约束。
- 没有CT的情况下PET-MRI的衰减校正。

因此，一般来说，PET-MRI探测器块应该排列紧密，具有最小的电气布线以最小化电磁干扰的影响。另外最好是电磁屏蔽的。2007年，西门子公司研发了它的原型机BrainPET（见图15-10），随后第一台大脑PET（内嵌同时的临床PET-MRI）投入市场。BrainPET由排列成6个环的192个探测器块组成，每个块由12×12个单元组成，每个单元为2.5mm×2.5mm×20mm的LSO晶体连接到3×3的APD矩阵而构成。轴衬直径为35.5cm，长度为19.25cm，它的FOV[37]中心的空间分辨率为2.1mm。



图15-10 西门子公司搭建的MRI BrainPET原型机。采用大型电缆来连接PET探测器和位于MR室外的PET数据采集和处理系统（来源于Schmand, M. et al., J. Nucl. Med., 48 (suppl. 2), 45, 2007）

基于LSO和PS-APD还研发了小动物PET-MRI扫描仪的样机，样机中MRI内孔内部的PS-APD使用光纤盒闪烁晶体阵列相连。该样机系统，FOV的直径为35mm，轴长为12mm，空间分辨率为1.2mm[38]。

最近也发表了基于SiPM的一些其他的探测器设计。在一个TOF-PET/MR的研发方案中，由4mm×4mm×22mm的LYSO晶体阵列制成的33mm×33mm的探测器块使用定制的ASIC和一个64路SiPM输出矩阵相连，其能量分辨率达15%，时间分辨率达亚纳秒级650ps[39]。

在一个从根本上最小化电磁干扰的新方法中，MR腔内的PET探测器间采用光耦合连接并在MR室外进行信号处理，之间采用长20m的光纤来进行信号传输

（见图 15-11）。该方法中，使用交叉带电容式多路复用（无源网络）的方式将 SiPM 直接耦合到 850nm 波长的非磁性 VCSEL 激光二极管。测量到的能量和时间分辨率分别为 15.5% 和 1.3ns，它们在共轴线和光耦合链之间没有明显的退化。

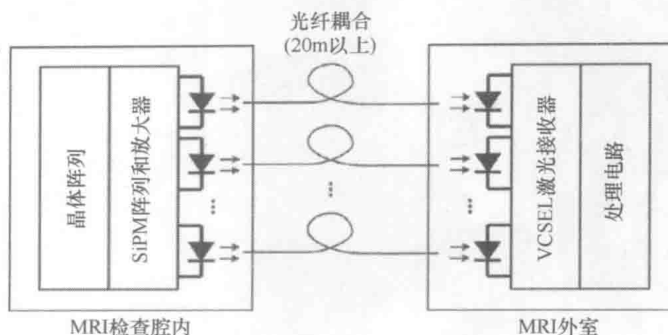


图 15-11　MRI 腔内 PET 探测器和 MR 室外的数据采集和处理系统的光纤连接框图。光纤比同轴电缆更轻、更紧凑，而且不易受电磁干扰的影响。详见本章参考文献［41］

15.9　专用 PET 系统

尽管现今几乎所有的 PET 系统都是全身 PET 系统，从临床到实验室和工业应用的许多用户群都提出了他们对专用 PET 成像仪的需求。与全身 PET 相比，专用 PET 系统尺寸更小，有着较少的探测器，而且以专用于身体特定部位成像的方式排列。案例有胸部、前列腺和脑部成像。

专用 PET 成像是 PET 领域中探索和研究的最活跃前沿技术之一，这主要是由于其和全身 PET 系统相比在癌症前期检测方面的优势。技术上，由于专用 PET 成像仪的探测器离患者身体更近，它们具有更高的灵敏度。然而，专用 PET 成像仪的主要挑战是高空间分辨率。经济上，这些系统由于具有较少的探测器而更加实惠，无论是研发、购买或者操作上，都使得它们更有吸引力。目前，市场上有一款胸部专用成像系统（Naviscan），它是基于 PMT 研发的。该系统非常类似于传统的乳房 X 光成像仪（见图 15-12），但是使用少得多的乳腺触压，使得检测过程中对女性来说是无痛的[41]。

为了进一步提高胸部专用成像的性能，基于半导体光电探测器研发了几个其他的胸部成像样机。其中的一个例子是 ClearPEM，它是基于 APD 的胸部成像系统样机，为达到 2mm 的 DOI 分辨率，该样机采用双端输出结构。ClearPEM 的目标是达到 1.2mm 的空间分辨率，进而可以检测小于 3mm 的癌症病变[27,42]。另一个超高分辨率胸部成像的设计方案中，Stanford 大学研发的原型 PET 系统达到了亚毫米级的空间分辨率（0.835mm），该系统是基于叠放的 PS-APD 和 $1mm^3$ 闪烁器而设计

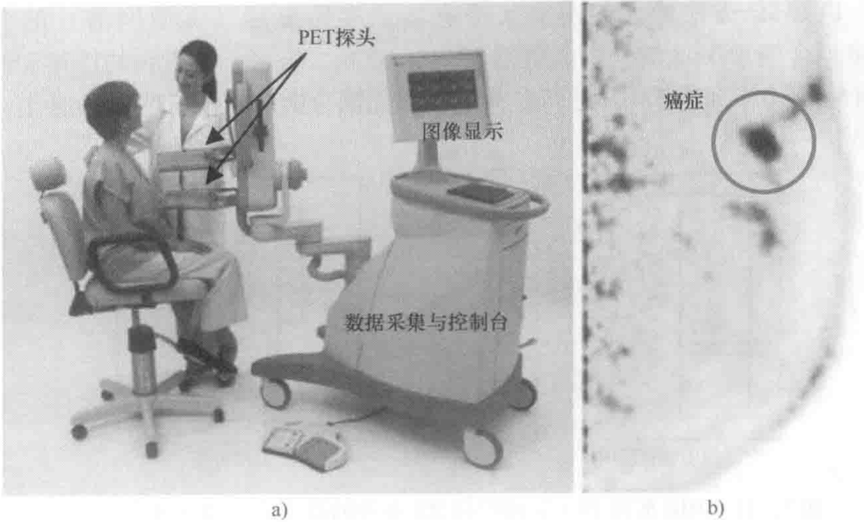


图 15-12 Naviscan 正电子发射乳房 X 光［PEM］扫描仪 a)，以及 b）胸部癌症肿瘤的 PET 图像。该系统的空间分辨率约为 2mm（来源于 Berg，W. A. et al.，Breast J.，12（4），309，2006）

的[42]。在该设计中（见图 15-13），为了减少三维探测器剧增的复杂度，PS-APD 输出通道采用多路复用方式，这并不会影响探测器的性能[43]。

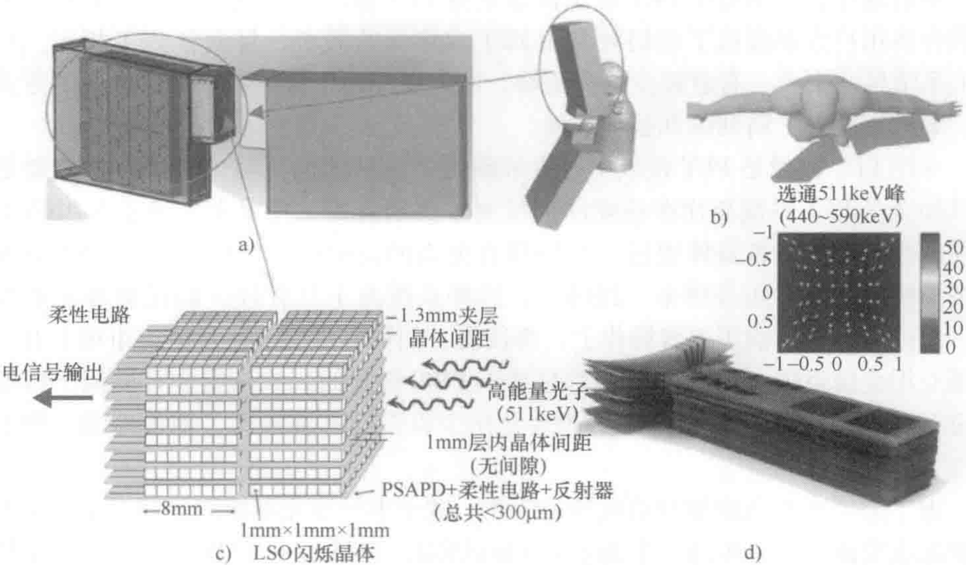


图 15-13 a）具有 9cm × 16cm 探头和数据采集电路的胸部专用 PET 系统的概念。b）患者站立/直立坐着的两种不同的胸部成像姿势。c）由多层耦合到安装在柔性电路中的 PS-APDs 的 $1mm^3$ LYSO 闪烁晶体阵列组成模块框图。d）组装的 PET 探测器的实物图和一幅泛源影像，它显示了系统处理 $1mm^3$ 闪烁晶体中定位的事件的能力

15.10　总结

随着 SiPM 成为一种符合成本效益的密集型高性能光电探测器的解决方案，通过结合 DOI 和 FOF，PET 的研究（尤其是空间和对比分辨率）有望进一步往前。尽管基于 TOF 的系统已经出现，为了用于临床成像，TOF 的分辨率还有待加强。这要求更快的闪烁器和光电探测器，其中最大的障碍或许就是成本。因此，为这些技术提出符合成本效益的解决方案势在必行。

致谢

我们要感谢 Alex Grant 对本章手稿的仔细审阅并提出了建设性意见。

参考文献

1. M.R. Kiser, C.D. Reid, A.S. Crowell et al., Exploring the transport of plant metabolites using positron emitting radiotracers, *HFSP Journal*, 2(4): 189–204 (2008).
2. K. Kinkel, Y. Lu, M. Both et al., Detection of hepatic metastases from cancers of gastro-intestinal tract by using non-invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta analysis, *Radiology*, 224: 748–756 (2002).
3. H. Zaidi, M.L. Montandon, A. Alavi, The clinical role of fusion imaging using PET, CT, and MR imaging, 3(3): 275–291 (2008).
4. S.R. Cherry, M. Dahlbom, PET: Physics, instrumentation, and scanners. In *Molecular Imaging and Its Biological Applications*, M.E. Phelps (ed.), 1st edn., Springer, New York (2004).
5. Y. Yang, Y. Wu, J. Qi et al., A prototype PET scanner with DOI-encoding detectors, *Journal of Nuclear Medicine*, 49(7): 1132–1140 (2008).
6. V. Spanoudaki, C.S. Levin, Investigating the temporal resolution limits of scintillation detection from pixellated elements, *Physics in Medicine and Biology*, 56(7): 735–765 (2011).
7. G.F. Knoll, *Radiation Detection and Measurements*, 3rd edn., Wiley, New York (2000).
8. E.V. Van Loef, Y. Wang, J. Glodo et al., Recent advances in ceramic scintillators, *Materials Research Society Symposium Proceedings*, Vol. 1038, p. 1038-O06-02 (2008).
9. M.D. Birowosuto, *Novel* γ-Ray and Thermal-Neutron Scintillators: Search for High-Light-Yield and Fast-Response Materials, Vol. 2007, IOS Press, Amsterdam, the Netherlands (2007).
10. G. Hull, J.J. Roberts, J.D. Kuntz et al., Ce-doped single crystal and ceramic garnet for γ-ray detection, *Proceedings of the SPIE*, 6706: 670617 (2007).
11. R. Pania, M.N. Cintib, R. Scafec et al., Energy resolution measurements of LaBr3:Ce scintillating crystals with an ultra-high quantum efficiency photomultiplier tube, 610(1): 41–44 (2009).
12. M. Bergeron, J. Cadorette, J. Beaudoin et al., Performance evaluation of the LabPET APD-based digital PET scanner, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 56(1): 10–16 (2009).
13. R. Bugalho, B. Carriço, C.S. Ferreira et al., Characterization of avalanche photodiode

arrays for the ClearPEM and ClearPEM-sonic scanners, *Journal of Instrumentation*, 4: 1–12 (2009).
14. P.D. Olcott, J.A. Talcott, C.S. Levin et al., Compact readout electronics for position sensitive photomultiplier tubes, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52(1): 21–27 (2005).
15. M. McClish, P. Dokhale, J. Christian et al., Characterization of CMOS position sensitive solid-state photomultipliers, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 624(2): 492–497 (2010).
16. C.J. Staples, P. Barton, E.B. Johnson et al., Recent developments with CMOS SSPM photodetectors, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 610(1): 145–149 (2009).
17. C. Merck, R. Eckhardt, R. Hartmann et al., Back illuminated drift silicon photomultiplier as novel detector for single photon counting, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, San Diego, CA, pp. 1562–1565 (2006).
18. T. Frach, G. Prescher, C. Degenhardt et al., The digital silicon photomultiplier—Principle of operation and intrinsic detector performance, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 1959–1965 (2009).
19. C. Degenhardt, G. Prescher, T. Frach, The digital silicon photomultiplier—A novel sensor for the detection of scintillation light, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 2383–2386 (2009).
20. P. Vaska, D.H. Kim, S. Southekal et al., Ultra-high resolution PET: A CZT-based scanner for the mouse brain, *Journal of Nuclear Medicine*, 50: 293 (2009).
21. Y. Yin, S. Komarov, H. Wu et al., Characterization of highly pixelated CZT detectors for sub-millimeter PET Imaging, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 2411–2414 (2009).
22. Y. Gu, J.L. Matteson, R.T. Skelton et al., Study of a high-resolution, 3D positioning cadmium zinc telluride detector for PET, *Physics in Medicine and Biology*, 56: 1563–1584 (2011).
23. S.-J. Hong, S.-I. Kwon, M. Ito et al., Concept verification of three-layer DOI detectors for small animal PET, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 55(3): 912–917 (2008).
24. S. Yamamoto, M. Imaizumi, T. Watabe et al., Development of a Si-PM-based high-resolution PET system for small animals, *Physics in Medicine and Biology*, 55: 5817–5831 (2010).
25. W.W. Moses, S.E. Derenzo, C.L. Melcher, R.A. Manente, Room temperature LSO pin photodiode PET detector module that measures depth of interaction, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 42: 1085–1089 (1995).
26. Y. Shao, K. Meadors, R.W. Silverman, R. Farrell, L. Cirignano, R. Grazioso, K.S. Shah, S.R. Cherry, Dual APD array readout of LSO crystals: Optimization of crystal surface treatment, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49: 649–654 (2002).
27. E. Albuquerquea, V. Bexigaa, R. Bugalhob et al., Experimental characterization of the 192 channel Clear-PEM frontend ASIC coupled to a multi-pixel APD readout of LYSO: Ce crystals, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 598(3): 802–814 (2009).
28. H. Du, Y. Yang, J. Glodo et al., Continuous depth-of-interaction encoding using phosphor-coated scintillators, *Physics in Medicine and Biology*, 54: 1757–1771 (2009).
29. R.S. Miyaoka, T.K. Lewellen, H. Yu, Design of a depth of interaction (DOI) PET detector module, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 45(3): 1069–1073 (1998).
30. M. Ito, J.-S. Lee, M.-J. Park, Design and simulation of a novel method for determining depth-of-interaction in a PET scintillation crystal array using a single-ended readout by a multi-anode PMT, *Physics in Medicine and Biology*, 55: 3827–3841 (2010).
31. S.K. Moore, W.C.J. Hunter, L.R. Furenlid et al., Maximum-likelihood estimation of 3D

event position in monolithic scintillation crystals: Experimental results, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Honolulu, HI, pp. 3691–3694 (2007).
32. T. Ling, T.K. Lewellen, R.S. Miyaoka, Depth of interaction decoding of a continuous crystal detector module, *Physics in Medicine and Biology*, 52: 2213–2228 (2007).
33. P.P. Bruyndonckxa, C. Lemaitrea, D. Schaart et al., Towards a continuous crystal APD-based PET detector design, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 571: 182–186 (2007).
34. Z. Li, P. Bruyndonckx, M. Wedrowski, G. Vandersteen, 3D nonlinear least squares position estimation in a monolithic scintillator block, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 2654–2657 (2009).
35. F. Taghibakhsh, S.G. Cuddy, J.A. Rowlands, Novel methods of resolving energy and 3D position of interactions in monolithic scintillator plates, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Knoxville, TN, pp. 2549–2552 (2010).
36. W.C.J. Hunter, H.H. Barrett, L.R. Furenlid, Calibration method for ML estimation of 3D interaction position in a thick gamma-ray detector, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 65(1): 189–196 (2009).
37. M. Schmand, Z. Burbar, J. Corbeil et al., BrainPET: First human tomograph for simultaneous (functional) PET and MR imaging, *Journal of Nuclear Medicine*, 48(suppl. 2): 45(2007).
38. C. Catana, Wu Y., Judenhofer, M.S. et al., Simultaneous acquisition of multislice PET and MR images: Initial results with a MR-compatible PET scanner, *Journal of Nuclear Medicine*, 47: 1968–1976 (2006).
39. T. Solf, V. Schulz, B. Weissler et al., Solid-state detector stack for ToF-PET/MR, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Orlando, FL, pp. 2798–2799 (2009).
40. P.D. Olcott, H. Peng, C.S. Levin, Novel electro-optically coupled MR compatible PET detectors, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Dresden, Germany, pp. 4640–4645 (2008).
41. W.A. Berg, I.N. Weinberg, D. Narayanan et al., High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer, *The Breast Journal*, 12(4): 309–323 (2006).
42. E. Albuquerque, F.G. Almeida, P. Almeida et al., An overview of the Clear-PEM breast imaging scanner, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Dresden, Germany, pp. 5616–5618 (2008).
43. A. Vandenbroucke, A.M.K. Foudray, P.D. Olcutt, C.S. Levin, Performance characterization of a new high resolution PET scintillation detector, *Physics in Medicine and Biology*, 55: 5895–5911 (2010).
44. F.W.Y. Lau, A. Vandenbroucke, P.D. Reynolds et al., Analog signal multiplexing for PSAPD-based PET detectors: Simulation and experimental validation, *Physics in Medicine and Biology*, 55(23): 7149–7174 (2010).

国际视野　科技前沿

国际信息工程先进技术译丛

《生物医学传感技术》
《生物医学工程学概论》（原书第3版）
《数值方法在生物医学工程中的应用》
《信号统计分析方法——生物医学和电气工程应用指南(原书第3版)》
《医疗电子仪器的设计与开发》
《电生理学方法与仪器入门》
《自主式传感器系统的能量收集——设计、分析以及实践应用》
《基于视觉的自主机器人导航》
《无线神经接口的超低功耗集成电路设计》
《基于片上去耦电容的配电网络》（原书第2版）
《智能摄像机》
《车载系统和安全的数字信号处理》
《嵌入式系统设计 —— 嵌入式信息物理系统基础》（原书第2版）
《纳米封装 —— 纳米技术与电子封装》
《内容分发网络》
《全面的功能验证：完整的工业流程》
《无线Mesh网络架构与协议》
《UMTS蜂窝系统的QoS与QoE管理》
《半导体制造与过程控制基础》
《WCDWA原理与开发设计》
《下一代移动系统：3G/B3G》
《IMS:IP多媒体概念和服务》（原书第2版）
《下一代无线系统与网络》
《深入浅出UMTS无线网络建模、规划与自动优化：理论与实践》
《HSDPA/HSUPA技术与系统设计——第三代移动
《通信系统宽带无线接入》
《无线传感器及元器件：网络、设计与应用》
《印制电路板——设计、制造、装配与测试》
《IPTV与网络视频：拓展广播电视的应用范围》
《多电压CMOS电路设计》
《微电子技术原理、设计与应用》
《蜂窝网络高级规划与优化2G/2.5G/3G/…向4G的演进》
《基于蜂窝系统的IMS——融合电信领域的VoIP演进》
《无线网络中的合作原理与应用》
《电生理学方法与仪器入门》
《移动电视：DVB-H、DMB、3G系统和富媒体应用》
《环境网络：支持下一代无线业务的多域协同网络》
《基于射频工程的UMTS空中接口设计与网络运行》
《未来UMTS的体系结构与业务平台：全IP的3G CDMA网络》
《UMTS-HSDPA系统的TCP性能》
《宽带无线通信中的空时编码》
《数字图像处理》（原书第4版）



CRC Press
Taylor & Francis Group



上架指导　工业技术／生物医学

ISBN 978-7-111-47664-1　定价：88.00元